N° D'ORDRE : 58

THÈSES

PRÉSENTÉES A LA

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Pierre-Lucien-Maurice-François CAZAUX

Licencié ès sciences
Docteur en Pharmacie
Chef de travaux pratiques
a la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux,
né à Cazaubon (Gers) le 11 août 1902.

1re thèse. — Etudes biologiques et physico-chimiques sur diverses eaux minérales. Facteurs déterminants de l'Agotoxie et de l'Anagotoxie.

2e thèse. — La chimie des eaux souterraines.

Soutenues le 12 Juillet 1948 devant la Commission d'examen

JURY

Président ..... MM. GENEVOIS, professeur.

Examinateurs ..... QUELET, professeur.
SCHOELLER, maître de conférences.

BORDEAUX
IMPRIMERIES DELMAS
6, place Saint-Christoly

1948

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536526_0055

N° D'ORDRE :
58

THÈSES

PRÉSENTÉES A LA

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Pierre-Lucien-Maurice-François CAZAUX

Licencié ès sciences
Docteur en Pharmacie
Chef de travaux pratiques
a la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux,
né à Cazaubon (Gers) le 11 août 1902.

1re thèse. — Etudes biologiques et physico-chimiques sur diverses eaux minérales. Facteurs déterminants de l'Agotoxie et de l'Anagotoxie.

2e thèse. — La chimie des eaux souterraines.

Soutenues le 12 Juillet 1948 devant la Commission d'examen

JURY

Président	MM. GENEVOIS, professeur.
Examinateurs	QUELET, professeur.
	SCHOELLER, maître de conférences.

BORDEAUX
IMPRIMERIES DELMAS
6, place Saint-Christoly

1948

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DES SCIENCES

MM.

Doyen	BRUS	
Doyens honoraires.	PADÉ	Recteur honoraire de l'Académie d'Aix.
	PICART	Membre de l'Institut.
	DUPONT	Directeur adjoint de l'Ecole Normale supérieure.
	CHAINE	
	MERCIER	
Professeurs honoraires	PADÉ	Recteur honoraire de l'Académie d'Aix.
	BOUNHIOL	
	DEVAUX	Membre de l'Institut.
	DUPONT	Directeur adjoint de l'Ecole Normale supérieure.
	PICART	Membre de l'Institut.
	DAURE	Recteur de l'Académie de Caen.
	CHAINE	
	MERCIER	
	KASTLER	Professeur à la Sorbonne.
Professeurs	DAGUIN	Géologie et Minéralogie.
	MILLOUX	Calcul infinitésimal.
	DANGEARD	Botanique.
	GENEVOIS	Chimie biologique et Physiologie végétale.
	CAU	Physique expérimentale.
	BRUS	Chimie.
	QUELET	Chimie organique.
	AVEL	Zoologie et Physiologie animale.
	MONDAIN-MONVAL.	Chimie minérale et Chimie physique.
	ROUSSET	Physique générale.
	ROGER	Mécanique rationnelle.
	DUFRESNOY	Mathématiques générales.
	WEILL	Anatomie comparée et Embryogénie.
Professeurs sans chaire	SERVANT	Physique.
	BOUNHIOL	Zoologie.
	PISOT	Calcul des probabilités.
	DAVID	Botanique.
Maîtres de conférences honoraires	ARRIVAUT	
	DE PUYMALY ...	
Maîtres de conférences	GAY	Minéralogie.
	ALLARD	Chimie.
	SCHŒLLER	Géologie.
	MARROT	Mathématiques.
	GUIZONNIER	Physique.
Chargés de suppléance	RIBÉREAU-GAYON.	Chimie biologique et Physiologie végétale.
	MEYNIEUX	Mathématiques générales.
Secrétaire	ARTIGUELONG	

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

INTRODUCTION

Au nombre des propriétés physiologiques des eaux minérales s'inscrit un curieux pouvoir protecteur vis-à-vis des poisons neurotropes. Billard, qui découvrit cette action, la désigna, au début de ses recherches, par l'expression de pouvoir anagotoxique, *voulant signifier par là que l'eau minérale possède une « action contre le pouvoir toxique » du poison. Plus tard, cherchant à relier par la même cause les observations qui avaient plusieurs points communs avec l'immunité, il parla de* pouvoir phylactique. *Il semble alors avoir voulu réserver le premier terme à la protection obtenue à l'aide du mélange de deux substances au moment de l'injection et le second à la protection obtenue par traitement préalable à l'introduction de la substance nocive.*

Si Perrin et Cuénot admettent le terme d' « anagotoxie » dans ce même sens, ils préfèrent à celui de « phylaxie » un autre néologisme, celui de métathèse, *exprimant l'idée d'un déplacement du toxique par l'agent modificateur, soit que les deux substances se combinent entre elles, soit encore que le produit protecteur possède pour les éléments cellulaires une affinité plus grande que le poison.*

En ce qui nous concerne, sans entrer dans une querelle de termes, nous emploierons celui de POUVOIR ANAGOTOXIQUE, *en hommage à Billard, qui, le premier, décrivit le phénomène. Ce vocable permet, en outre, d'éviter des confusions possibles avec l'anaphylaxie si on usait du terme de phylaxie; car, s'il est naturel d'opposer l'agotoxie et l'anagotoxie, on ne peut agir de même en ce qui concerne la phylaxie et l'anaphylaxie, ces deux phénomènes étant d'ordre et de nature très différents. Quant à l'expression de métathèse, si elle s'applique à l'anagotoxie, elle ne saurait rendre compte des faits d'agotoxie.*

C'est à l'étude de ce pouvoir anagotoxique que nous avons été convié par M. le Professeur Creyx, de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux. Frappé par la divergence des travaux sur cette question, il estimait qu'un plan d'ensemble de recherches devait être poursuivi afin de tenter l'établissement d'une doctrine touchant le pourquoi et le comment de cette propriété si remarquable. Au cours de ce travail, poursuivi depuis 1934, *interrompu*

ou ralenti parfois par les circonstances et les difficultés à se procurer des animaux ou à recevoir l'eau minérale dans des conditions convenables, il ne nous a ménagé ni son temps, ni ses conseils, ni ses encouragements. Assistant du Laboratoire d'Hydrologie thérapeutique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux de 1928 à 1947, nous avons pu, pendant treize années, nous imprégner de son humanisme éclairé et goûter tous les charmes de son esprit cultivé. Nous ne voulons pas commencer l'exposé de nos recherches bibliographiques et expérimentales sans lui exprimer notre profonde gratitude et l'assurer de toute notre affection respectueuse. Nous le prions d'accepter l'hommage de ce travail.

Qu'il nous soit permis également de dire à M. le Professeur L. Chelle, professeur de Chimie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux, nos vifs sentiments de reconnaissance pour la paternelle sollicitude qu'il a bien voulu nous témoigner.

M. le Professeur Genevois, professeur de Chimie biologique à la Faculté des Sciences de Bordeaux, a bien voulu accepter la présidence de notre jury de thèse. Nous sommes heureux de pouvoir lui dire, en cette circonstance, l'agréable souvenir que nous avons conservé de son enseignement et notre complète reconnaissance.

A M. le Professeur Quelet, professeur de Chimie organique et directeur du Laboratoire des corps gras, qui a bien voulu s'intéresser particulièrement à notre travail, nous ne saurions assez redire nos sentiments reconnaissants. Qu'il veuille bien croire à notre entier dévouement.

M. Schœller, maître de conférences de Géologie, voudra bien accepter nos remerciements respectueux pour avoir consenti à être de nos juges.

M. Blanquet, maître de conférences de Physique pharmaceutique, a aimablement aidé à discuter de nos résultats et procuré les eaux ferrugineuses du Massif Central nécessaires à notre étude. Qu'il soit persuadé de notre cordiale gratitude.

Nous n'aurions garde d'oublier dans nos remerciements MM. Baspeyras, docteur en pharmacie; Canellas, assistant d'Hydrologie; Lagadec, assistant de Chimie; Umbricht, Rigal et Lidon, qui ont participé à nos travaux; MM. les Docteurs Lescœur, directeur du Laboratoire de recherches de la Compagnie fermière de Vichy; Delmas-Marsalet (de Dax), van Beneden (de Spa), qui ont effectué des prélèvements parfois répétés et fastidieux pour nous les adresser en temps utile; M. Cauquil, enfin, au dévouement duquel nous avons eu maintes fois recours et qui a assuré des besognes particulièrement ingrates et pénibles pendant tout le temps qu'a duré notre expérimentation.

AVANT-PROPOS

AGOTOXIE ET ANAGOTOXIE DES EAUX MINERALES PROBLEME POSE ET RECHERCHES ENTREPRISES

En 1910, à peu près à la même époque, Billard [6, 20] et Dechambre [54] montrèrent que le suc d'autolyse de foie de porc obtenu en atmosphère chloroformée inactive divers poisons et toxines lorsqu'il leur est mélangé *in vitro* : ils purent injecter à des cobayes, après mélange avec ce suc dans la seringue, des doses mortelles de toxines tétanique ou diphtérique, du chlorhydrate de cocaïne, du sulfate de strychnine, sans que ces animaux présentent le moindre signe d'intoxication. De là naquit chez Billard l'idée que certaines substances, sans être des contre-poisons ou des antidotes, peuvent s'opposer au pouvoir toxique de divers poisons. Un peu plus tard, un fait nouveau du même ordre allait engager Billard dans une voie féconde de recherches. Au cours de ses promenades sur les monts d'Auvergne, il apprit des bergers que, au printemps, les moutons, après avoir brouté les jeunes pousses et les fleurs de genêt, semblent présenter un état d'ivresse prononcé : suivant l'expression locale, les animaux sont « *gourds* »; d'après leurs gardiens, ils sont désormais, pour un certain temps, réfractaires aux morsures de vipère [15]. Cette action du genêt n'était certes pas inconnue : on savait depuis longtemps déjà, comme le note Dorvault [65], que, dans le Sahara, les indigènes mordus par diverses espèces de *Vipera* utilisent les tiges de genêt pilées et bouillies en application sur les plaies. Toutefois, ce n'étaient là que données empiriques; c'est à Billard que revient l'honneur d'être passé de ces dernières à l'expérimentation et d'en avoir dégagé de fécondes hypothèses de travail.

Revenu dans son laboratoire, Billard ne tarda guère à provoquer chez des cobayes un état analogue à celui éprouvé par les moutons : par injection sous-cutanée de 5 milligrammes de sulfate de spartéine, alcaloïde actif du *Genista scoparia* (Légumineuses Papilionacées), il obtint l'ivresse caractéristique qu'il dési-

gna sous le nom de « *mal spartéinique* ». Après ce traitement, les cobayes se montrèrent réfractaires à l'injection de doses de venin de vipère supérieures de cinq fois à la dose minima mortelle. Les animaux ne présentent pas davantage d'accidents lorsqu'on leur injecte une solution de spartéine mélangée au venin dans la seringue. Mais ce n'est que rarement que Billard put sauver des cobayes en leur injectant la spartéine après l'envenimation. L'alcaloïde montrait des propriétés préventives, mais paraissait dépourvu de toute action curative. Pour remédier à cet état de fait, Billard chercha à augmenter la vitesse de diffusion de la spartéine dans l'organisme, afin, écrit-il, « *de gagner de vitesse le venin et de protéger le système nerveux par la spartéine, même après l'envenimation* » [20]. Dans ce but, il pensa d'abord injecter la spartéine en mélange avec des solutions d'électrolytes variés. Il se trouvait au cœur de l'Auvergne, dans cette région où sourdent les grandes eaux minérales du Massif Central; il substitua aussitôt ces dernières à des solutions diverses : « *Ayant à notre disposition*, dit-il, *les eaux des sources hydrominérales de nos cinq grandes stations d'Auvergne, nous n'avons pas cherché à préparer nous-mêmes des solutions d'électrolytes variés, mais utilisé seulement celles préparées par la nature.* » [8]. Il devait trouver là matière à une de ses plus belles découvertes.

Billard montra alors successivement que les eaux de La Bourboule (source Choussy) et du Mont-Dore (source Madeleine) inactivent la spartéine, tandis que celles de Châtel-Guyon (source Gübler), Royat (source Saint-Marc) et Saint-Nectaire (source du Parc) augmentent sa toxicité [20]. Il essaya ensuite l'action directe de ces eaux sur le venin de vipère et trouva que les eaux de Châtel-Guyon protègent le cobaye contre l'envenimation après mélange *in vitro* du poison et de l'eau minérale [9]. Il fut ainsi conduit à rechercher les propriétés inactivantes des eaux minérales vis-à-vis de diverses neurotoxines : après avoir montré l'inactivation de la toxine diphtérique par le sulfate de spartéine et échoué dans des essais identiques sur la toxine tétanique [20], il constate que cette dernière est inactivée par les eaux de La Bourboule (source Choussy) et, à un degré moindre, par celles de Châtel-Guyon (source Gübler) et Royat (source Eugénie) [10]; mais, dans ce dernier cas, le facteur temps intervient : la toxine tétanique n'agit qu'après une période d'incubation, et le pouvoir anagotoxique de l'eau de Choussy est surtout marqué lorsque cette eau est injectée aux environs de la sixième heure après

l'inoculation [21]. La toxine diphtérique est inactivée par mélange dans la seringue avec les eaux de Saint-Nectaire (sources du Parc, de Saint-Cézaire, du Rocher); l'eau de Royat possède même une action manifeste *in vivo* [12].

Lorsque Billard publie, sans les interpréter encore, ses premiers travaux, il donne à cette propriété qu'il vient de reconnaître aux eaux minérales le nom de « *pouvoir anagotoxique* ». « *Ne pouvant préjuger*, devait-il écrire plus tard, *du mode d'action des eaux minérales sur le sulfate de spartéine, j'ai dit à cette époque que celles-ci ont un pouvoir contre l'action toxique de la spartéine, un pouvoir anagotoxique contre la spartéine.* » [20]. Ce terme ne lui suffit bientôt plus : il cherche à relier les observations ayant quelques points communs avec l'immunité et use alors du vocable de « *phylaxie* », parce que celui « *d'immunité que j'avais utilisé tout d'abord prêtait à des confusions importantes* » [20] et « *avec cette notion que celle-ci* (la phylaxie) *n'est pas spécifique comme l'immunité et n'éveille pas l'idée des anticorps spécifiques* » [20].

Malheureusement, la mort vint surprendre Billard en pleine activité, alors qu'il rédigeait un ouvrage sur la question qui nous intéresse. Ce travail inachevé fut publié de façon posthume par la Collection franco-britannique des sciences médicales et biologiques. Malheureusement incomplet, suivant l'expression de F. G. Crookshank et Cruchet, dans l'avertissement qui sert d'introduction au volume, « *il y manque le lien qui aurait relié et enchaîné tous les chapitres; il y manque aussi les conclusions générales, dans lesquelles il aurait pu condenser sa pensée pour la mettre mieux encore à notre portée* » [20].

Cette pensée se dégage cependant des travaux de Billard. L'hypothèse la plus simple venue d'abord à son esprit est que « *certains ions libres du complexe électrolytique hydrominéral constitué par les eaux thermales en circulation dans le sang et les humeurs se fixent sur les toxines et les inactivent* » [20]. Ce mécanisme ne peut être admis après discussion : la toxine n'est pas modifiée, puisqe l'animal peut fabriquer des anticorps spécifiques et résister à de nouvelles doses mortelles de toxine. Ce qui est changé n'est donc pas le poison; c'est l'état de réceptivité de l'animal, modifié par les eaux minérales, et Billard propose une deuxième théorie : « *Certains ions du complexe électrolytique hydrominéral constitué par certaines eaux thermales se fixent sur le système nerveux et le rendent réfractaire à l'impré-*

gnation par les toxines » [20]. Pour lui, il s'établirait une véritable « *course au névraxe* » entre l'eau minérale et la substance toxique : le premier arrivé imprégnerait le tissu nerveux et s'opposerait à la fixation du second.

Les travaux ultimes de Billard vont tenter d'apporter les preuves de ce *modus agendi*. Ils seront complétés par les recherches de son disciple Dodel et de ses élèves de l'Ecole de Clermont-Ferrand. Adhérant à la théorie de Meyer [99] et d'Overton [104], sur la perméabilité cellulaire, Billard estime que les toxines et les substances phylactiques se fixent sur les lipides du système nerveux, dont l'équilibre serait conditionné par la solubilité de savons : « *c'est aux savons que les lipoïdes doivent d'être à l'état de sol chez l'animal vivant* » [20], et il se demande « *quel est leur rôle dans la phylaxie par les eaux minérales* » [20]. Pour le déterminer, Billard étudie, d'une part, la fixation des neurotoxines par les savons les plus habituellement rencontrés dans l'organisme : palmitates, stéarates, oléates; d'autre part, l'action des eaux minérales sur ces mêmes savons. Il montre que les palmitates fixent bien les neurotoxines; les oléates agissent à un degré moindre; les stéarates seraient dépourvus d'action [20]. Quant aux eaux minérales, traitées par les oléates, leur pouvoir est partiellement détruit; les stéarates les laissent inchangées [20]. Pour son élève Laville, les ions phylactisants des eaux minérales provoquent « *le déséquilibre temporaire des lipoïdes du système nerveux* » [92] en bloquant leurs palmitates de constitution, ce qui empêche la fixation des substances toxiques. Résumant tous ces travaux dans sa thèse de doctorat ès sciences, Dodel pouvait écrire : « *Les phénomènes phylactiques se ramènent à des modifications de perméabilité cellulaire... Il apparaît donc que, très vraisemblablement, les neurotoxines et les substances phylactiques qui leur sont opposées se fixent sur les lipoïdes cellulaires...* » [61].

Les expériences furent poursuivies, après la mort de Billard, par tout un groupe de chercheurs qu'on pourrait grouper sous le titre d'Ecole de Clermont-Ferrand. Dodel et Godonnèche montrèrent que la source Fenestre, de La Bourboule, possède un pouvoir anagotoxique vis-à-vis de la pilocarpine chez les cyprins et les lapins [64]. Mougeot et Aubertot mettent en évidence le pouvoir des eaux de Châtel-Guyon, de Royat, du Mont-Dore, de Saint-Nectaire, de La Bourboule, vis-à-vis de la picrotoxine sur le vairon [100] et de l'aconitine sur le rat et le cobaye [102]; Robert et R. Clogne, celui de la source Madeleine du Mont-Dore vis-à-vis

du chlorhydrate d'acétylcholine sur le lapin [32]; Ferreyrolles, celui de la source Choussy-Perrières de La Bourboule vis-à-vis de la morphine et de la cocaïne sur le cobaye [11]; Puech et Roche, celui de cette même source vis-à-vis du novarsénobenzol sur les *Gambusia* [121]; Noblia, celui de la source magnésienne de Cambo vis-à-vis de la spartéine et de la strychnine chez le cobaye [103].

Parallèlement à ces recherches effectuées sur les eaux du Massif Central, d'autres investigateurs travaillèrent sur de nombreuses eaux minérales, surtout vosgiennes. Perrin et Cuénot purent déceler le pouvoir anagotoxique de certaines eaux de Bussang (Grande Salmade, Petite Salmade, Demoiselles) vis-à-vis du sulfate de spartéine chez le cobaye; ils examinèrent ensuite un grand nombre de sources des stations suivantes : Luxeuil, Plombières, Bains-les-Bains, Nancy-Thermal, Vittel, Contréxeville, Vellemínfroy, Capvern, Le Mont-Dore, La Bourboule, Vichy, Vals, Pougues, Eaux-Bonnes, Saint-Christau, Forges-les-Eaux. Leur animal d'expérience est, pour toutes ces eaux, la larve de *Culex*. Les toxiques sont très variés : cyanure de potassium, cyanure de mercure, arséniate de sodium, sublimé, acide phénique, sulfate d'ésérine, picrotoxine, chlorhydrate de pilocarpine [105]. De toutes ces expériences, ils concluent : « *Les eaux bicarbonatées que nous avons expérimentées se montrèrent fortement anagotoxiques vis-à-vis de la picrotoxine; dans la catégorie des eaux dont le pouvoir neutralisant est moins marqué, quoiqu'encore très net, nous avons noté les sulfatées calciques et les bicarbonatées vis-à-vis du chlorhydrate de pilocarpine, les bicarbonatées vis-à-vis de l'arséniate de sodium et du cyanure de potassium, Bussang vis-à-vis du sublimé. Les autres sources étudiées, et, entre autres, toutes les sources oligométalliques, se sont montrées sans effet anagotoxique.* » [112]. A leur suite, Violle et Giberton signalent le pouvoir anagotoxique de l'eau de Vittel (source Hépar) vis-à-vis d'une solution d'hydroxyde de cuivre sur le vairon [148].

On pourrait encore citer les travaux d'Uzan et Spezzafumo sur les eaux tunisiennes de Korbous, qui neutralisent la spartéine chez le cobaye [138]; plus récemment encore, ceux de Brugne [30] sur Barèges et Luchon.

Après avoir éliminé, sans preuves à l'appui, le rôle possible de la radioactivité et de l'adsorption, Perrin et Cuénot ont tenté d'expliquer entièrement le pouvoir anagotoxique des eaux minérales par l'action des électrolytes contenus dans la solution. Ils observent sur le vairon que le carbonate de chaux, le carbonate

de fer, le sulfate de manganèse, sont doués de propriétés protectrices vis-à-vis du sulfate de spartéine; le carbonate de magnésie, vis-à-vis de la picrotoxine; le carbonate neutre de potassium, le carbonate de lithine, vis-à-vis de la toxine tétanique [115]. Violle et Giberton montrent que le chlorure de calcium jouit d'un pouvoir analogue vis-à-vis des sels de cuivre [148].

Perrin et Cuénot concluent de ces faits que le pouvoir anagotoxique des eaux minérales se réduit à celui de leurs sels bien définis chimiquement. « *Pour nous*, écrivent-ils, *tout pouvoir anagotoxique est le résultat d'une action chimique plus ou moins nette, action réciproque de l'électrolyte actif sur le toxique correspondant, avec production d'un corps nouveau soit soluble, mais plus ou moins inoffensif, soit toxique, mais insoluble.* » [109].

Les faits d'inactivation de toxiques observés *in vitro* relèveraient simplement de l'antidotisme [112]. Quant à ceux provoqués *in vivo*, ils pourraient s'expliquer de deux manières : soit que « *le toxique présente pour l'agent modificateur une plus grande affinité que pour les éléments protoplasmiques sur lesquels il se trouvait fixé* » (le contrepoison déplacerait le toxique pour se combiner avec lui); soit que « *le contrepoison présente une affinité plus grande que le toxique pour les mêmes constituants* » [114] (il y aurait alors libération du toxique et fixation du contrepoison sur les éléments cellulaires). Les poisons introduits dans l'organisme ne se fixeraient pas électivement sur des éléments cellulaires spécialisés, mais indifféremment sur tous les tissus de l'organime : c'est le rejet de la théorie de Billard, « *attribuant aux seuls lipoïdes la totalité du pouvoir fixateur des tissus* » [114].

Aux travaux de Perrin et Cuénot, on peut objecter que ces auteurs ne donnent aucune précision sur les conditions dans lesquelles ont été effectués les prélèvements des eaux minérales utilisées par eux; étant donnés la nature et l'éloignement d'un certain nombre de stations indiquées, ils paraissent avoir expérimenté sur des eaux embouteillées du commerce, d'âge incertain, et dont les propriétés peuvent avoir été fortement modifiées. On pourrait également ajouter que, si leur théorie paraît plausible en ce qui concerne l'anagotoxie, elle ne tient pas compte du phénomène inverse, dit d'agotoxie.

Billard avait, en effet, noté l'augmentation de la toxicité du sulfate de spartéine en présence de diverses eaux de Châtel-Guyon, de Royat et de Saint-Nectaire [20]. Il déclare à ce sujet dès 1927 : « *J'ai constaté que, si les eaux minérales ont un pouvoir anago-*

toxique, elles possèdent, en outre, un redoutable pouvoir agotoxique sur les maladies; celui-ci mérite autant que l'autre de patientes recherches. » [13]. Puech et Roche reconnaissaient un pouvoir de ce genre aux eaux de Vichy (Hôpital, Grande Grille, Chomel) vis-à-vis du novarsénobenzol pour les *Gambusia* [120].

*
* *

Cette rapide revue des travaux effectués sur l'agotoxie et l'anagotoxie montre un manque d'unité dans la recherche. Les poisons les plus variés ont été utilisés. Chaque laboratoire semble avoir voulu opérer sur un animal d'expérience différent : larves de *Culex*, cyprins, *Gambusia*, vairons, rats, cobayes, lapins, hématies humaines, ont tour à tour eu leur faveur. Il a semblé évident à M. le Professeur Creyx, lorsqu'il nous a chargé de la direction d'un ensemble de recherches sur cette question, que, si l'on veut donner une explication pertinente du pouvoir anagotoxique des eaux minérales, il est nécessaire d'utiliser chaque fois un animal de même espèce intoxiqué toujours par le même poison, et cela dans des conditions comparables.

L'animal choisi par nous a été le lapin appartenant à la race grise commune, qui présente l'avantage d'être un vertébré de taille convenable, facile à se procurer ordinairement dans le commerce. Comme nous l'avons signalé ailleurs [44], les rares lapins albinos qui se sont trouvés dans les lots livrés au laboratoire nous ont donné des résultats aberrants, comme on pourra s'en rendre compte dans les tableaux de notre travail. Les lapins étaient conservés dans le clapier de la Faculté avant d'être soumis à l'expérimentation, afin de leur faire retrouver l'équilibre que le voyage ou le manque de nourriture aurait pu leur faire perdre.

Le poison employé a été le chlorhydrate de morphine. Malgré que l'accoutumance à ce toxique soit très discutée pour le lapin et semble peu probable [90, 94], nous avons utilisé pour chacune de nos expériences un animal différent, qui était ensuite sacrifié; aussi notre travail a-t-il demandé un nombre d'animaux élevé. Une fois le sexe et le poids déterminés, le lapin était placé dans un appareil à contention et recevait l'eau minérale et le toxique par injections sous-cutanées dans la région lombaire, de part et d'autre de la colonne vertébrale.

En dehors des travaux de Launoy et Nicolle [91] sur l'intoxication par voie veineuse, la documentation sur les déterminations

de la dose mortelle de chlorhydrate de morphine s'avère très indigente. Aussi M. le Professeur Creyx dut-il, en collaboration avec V. Lassalle-Saint-Jean [46], déterminer la dose de ce toxique, qui, administrée par voie sous-cutanée, entraîne toujours la mort de l'animal : elle s'élève pour le lapin à 0 g. 335 de chlorhydrate de morphine par kilogramme de poids. Il ne s'agit point ici de dose *minima* mortelle pouvant tuer un animal et en laisser survivre d'autres, mais de dose *toujours* mortelle pour un groupe comprenant un minimum de trois lapins : on peut ainsi se croire à l'abri de tout phénomène de susceptibilité particulière ou de résistance exceptionnelle. La détermination de la dose léthale du toxique en présence d'une eau minérale pour un groupe de quatre animaux permet dès lors de connaître facilement et d'apprécier le pouvoir agotoxique ou anagotoxique de l'eau injectée.

Un second test de contrôle a été l'étude des variations de la glycémie. On sait depuis longtemps que l'intoxication morphinique s'accompagne d'hyperglycémie. Le dosage du glucose sanguin a été effectué par la méthode de Hagedorn et Jensen, telle que l'a décrite Trinquier dans sa thèse de médecine [137]. Le principe de la méthode [135] consiste dans l'oxydation du glucose au moyen d'un excès de solution de ferricyanure de potassium rendue alcaline par du carbonate de sodium. L'excès de solution de ferricyanure est utilisé pour oxyder de l'iodure de potassium en milieu acétique; il y a libération d'une quantité d'iode équivalente :

$$2\ Fe(CN)_6H_3 + 2\ HI = 2\ Fe\ (CN)_6H_4 + I_2.$$

L'iode est dosé au moyen d'une solution N/200 de thiosulfate de sodium.

Cette méthode, suffisamment exacte, a l'avantage de ne nécessiter qu'une prise de sang de 1/10e de cm^3. Ce fait est d'importance pour une expérimentation qui demande de nombreux prélèvements sur un animal d'assez petite taille : chaque lapin était, en effet, soumis à une vingtaine de prises de sang dans la veine marginale de l'oreille. Pour chacun d'eux, un premier dosage de contrôle était effectué 15 minutes avant les injections; un autre au moment de chacune de ces dernières; puis les dosages étaient continués de 15 en 15 minutes jusqu'à 105 minutes après la dernière injection. Afin d'obtenir une exactitude plus grande des résultats, chaque prélèvement était fait en double. Les prises d'essai ont été parfois rendues impossibles par l'augmentation

de la viscosité sanguine et l'arrêt presque complet de la circulation périphérique, phénomènes connus depuis longtemps et déjà signalés par Picard et Rabatel [117] et par Guinard [82].

Les lapins de race grise ont présenté dans ces conditions une glycémie initiale voisine de 1 g. pour 1.000, valeur normale moyenne indiquée par Botschkareff et Grigorieff [29], nos valeurs limites se trouvant toujours comprises entre celles déterminées tant par ces mêmes auteurs que par Stewart et Rogoff [134].

La propriété hyperglycémiante de la morphine, souvent mentionnée pourtant, paraît avoir été peu étudiée en présence d'injections de quantités élevées de toxique. Aussi, afin de pouvoir discuter les résultats obtenus, nous avons dû suivre les variations de la glycémie chez le lapin sous l'influence de doses élevées du poison. L'exposé de cette étude fera l'objet du premier chapitre de notre travail.

Nous indiquerons ensuite les données que nous avons pu établir sur le pouvoir agotoxique de l'eau de Vichy, puis sur le pouvoir anagotoxique de l'eau hyperthermale de Dax.

Ce dernier nous conduira à l'étude du rôle de la radioactivité dans la genèse de cette propriété des eaux minérales.

Pour connaître la part qui revient aux colloïdes dans le phénomène, nous consacrerons une partie de notre travail à l'étude de plusieurs eaux ferrugineuses (La Bernardie, Royat, Spa) stabilisées par divers procédés et de ces mêmes eaux après floculation.

Nous donnerons à la suite divers résultats obtenus avec une eau préparée artificiellement.

Un dernier chapitre sera réservé à la discussion des faits observés et à leur intégration dans les théories déjà émises sur l'anagotoxie.

CHAPITRE PREMIER

MORPHINE ET GLYCEMIE CHEZ LE LAPIN

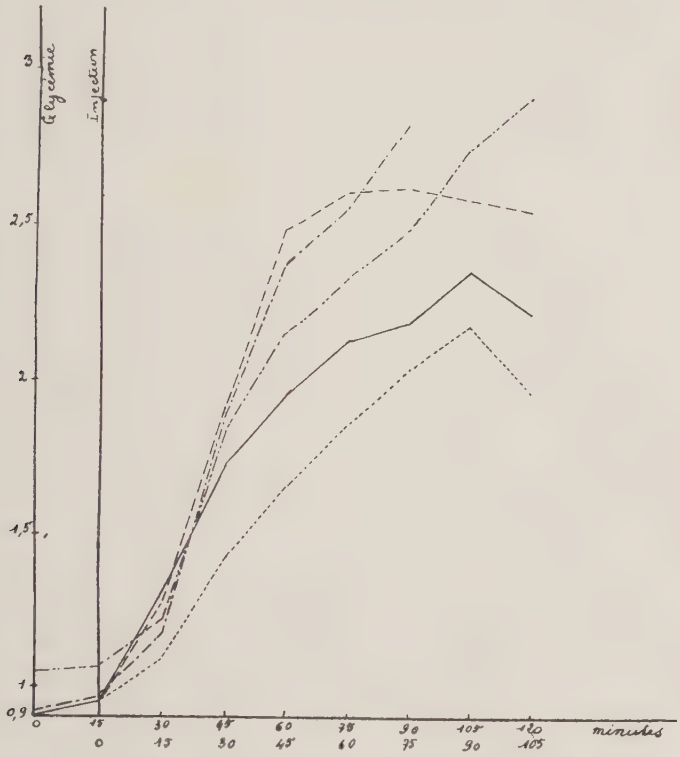
Parmi les nombreux travaux publiés jusqu'à ce jour au sujet de l'hyperglycémie consécutive chez le lapin à l'introduction dans l'organisme de sels de morphine, on trouve rarement des indications précises sur les variations de la glycémie. Les auteurs, à l'exemple de Marenzi [97], semblent s'être attachés davantage à

TABLEAU 1.

Série	Chlor. de morphine injecté par kg.	N° de l'animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal en grammes	Glycémie (en grammes par litre) avant injection	au moment de l'injection	après 15 minutes	après 30 minutes	après 45 minutes	après 60 minutes	après 75 minutes	après 90 minutes	après 105 minutes	Observations
I	0,10	3	♀	2,320	0,99	1,02	1,15	1,43	1,90	2,09	2,17	2,11	1,75	
		4	♀	2,250	0,99	1,01	1,31	1,45	1,64	1,79	1,88	2,32	2,11	
		5	♀	2.275	0,66	0,70	0,74	1,20	1,31	1,36	1,22	—	—	Animal albinos.
		6	♀	2.830	0,90	1,06	1,11	1,37	1,70	1,90	2,06	2,06	1,99	
II	0,20	7	♀	2.500	0,93	0,92	1,24	2,45	3,00	3,42	3,46	3,10	3,06	
		8	♀	3.200	0,92	0,95	1,25	1,77	2,36	2,47	2,60	2,35	2,51	
		9	♀	2.325	1,04	1,24	1,73	2,15	2,80	2,90	—	—	—	Mort au bout de 3 h. 20
		10	♀	2.745	0,66	0,70	0,77	1,25	1,66	1,91	2,09	2,08	2,04	
III	0,30	11	♀	2.260	0,95	1,01	1,24	1,77	2,26	2,38	2,57	2,62	—	Mort au bout de 101 m.
		12	♀	2.310	0,97	0,99	1,08	1,80	1,88	2,06	2,47	2,41	2,40	
		13	♀	2.700	0,93	0,97	1,19	1,82	2,49	2,82	2,88	—	—	Mort au bout de 90 m.
		14	♀	2.360	0,86	0,88	1,32	2,47	2,72	2,86	2,74	2,72	2,68	Mort au bout de 128 m.
		15	♀	2.480	0,90	0,93	1,08	2,06	2,41	2,57	3,02	—	—	
		16	♀	2.400	0,88	0,92	1,01	1,04	1,08	1,17	1,31	1,18	1,41	
		17	♀	2.540	1,02	1,04	1,48	2,02	2,26	2,36	2,47	2,45	2,43	
		18	♀	2.800	0,90	0,95	1,27	1,57	1,77	2,17	2,43	2,70	2,66	
IV	0,335	19	♀	2.645	1,04	1,07	1,41	1,77	2,02	2,34	2,38	2,13	2,19	Mort au bout de 4 heures après avortement.
		20	♀	2.540	1,13	1,15	1,31	1 99	2,13	2,26	2,38	2,47	—	Mort au bout de 105 m.
		21	♀	2.470	0,93	0,93	1,02	1 57	1,77	2,21	2,43	3,02	—	Mort au bout de 105 m.
		22	♀	3.440	1,06	1,08	1,32	2,06	2,45	2,51	2,70	2,71	2,92	Mort au bout de 128 m.

scruter le mécanisme physiologique du processus qu'à déterminer sa valeur intrinsèque ou ses modifications en raison du temps. Il faut toutefois citer Simenauer et Pulfer [132], Hönighaus [84],

Stewart et Rogoff [134], qui, seuls, donnent les chiffres résultant de leurs expériences; mais, dans ces divers travaux, les doses de toxique utilisées sont de l'ordre du centigramme. Les variations de la glycémie en présence d'injections de quantités élevées de chlorhydrate de morphine paraissent peu ou mal connues. Nous



avons dû, par suite, en suivre les fluctuations lors de l'injection au lapin de doses du sel de morphine variant de 0 g. 10 à 0 g. 335 par kilogramme d'animal afin de pouvoir discuter des résultats obtenus en présence d'eau minérale.

La série I de nos animaux d'expérience a reçu 0 g. 10 de chlorhydrate de morphine par kilogramme; la série II, 0 g. 20; la série III, 0 g. 30; la série IV, 0 g. 335. Les résultats, que nous

avons déjà communiqués dans une note publiée par le *Bulletin des travaux de la Société de Pharmacie de Bordeaux* [36], sont consignés dans le tableau 1.

Pour rendre ces variations plus faciles à observer, nous avons tracé pour chacune des séries un graphique moyen en portant en abscisses les temps et en ordonnées les valeurs de la glycémie. Pour la série III, deux courbes ont été indiquées : l'une pour les animaux ayant résisté; l'autre pour ceux ayant succombé après une injection de 0 g. 30 de sels de morphine par kilogramme.

L'étude critique de ces résultats nous conduit aux observations suivantes :

A. — Chez les animaux qui survivent à l'intoxication, on constate une élévation à peu près régulière de la glycémie. Après une période ascendante, la courbe présente un maximum atteint d'autant plus tôt que l'inclinaison de cette première partie de la branche est plus rapide. Puis la valeur de la glycémie s'abaisse de nouveau, et cette chute a toujours lieu quatre-vingt-dix minutes après l'injection.

On ne peut, malgré cela, établir aucune relation entre les valeurs prises par la glycémie et la dose de morphine injectée : elles sont plus faibles en présence de 0 g. 30 de toxique qu'avec 0 g. 20 du produit.

B. — Chez les animaux qui ont succombé, la courbe est réduite à sa branche ascendante, sans que l'on puisse affirmer avoir atteint un maximum en fin d'expérience. On est, en effet, obligé d'arrêter les prises de sang 105 minutes environ après l'injection : c'est à ce moment que les phénomènes d'augmentation de la viscosité sanguine et de ralentissement de la circulation périphérique empêchent tout prélèvement.

On peut dire qu'en fin d'expérience on assiste toujours à une chute de la glycémie chez les animaux qui résistent au poison, tandis que cette glycémie, au contraire, continue à augmenter chez ceux qui doivent succomber.

Nous avons dû appliquer cette propriété au contrôle des échantillons de chlorhydrate de morphine. Le phénomène, établi par nous en 1937-1938, avait été étudié sur un produit répondant aux exigences du Codex pharmaceutique et provenant à cette époque de l'opium de Smyrne. Le sel de morphine que nous avons eu à utiliser ces dernières années (obtenu, semble-t-il, à partir de pavots de culture indigène) nous a donné parfois des résultats

inattendus : il n'était pas toujours mortel pour l'animal à la dose de 0 g. 335 par kilogramme et provoquait alors des variations aberrantes de la glycémie. Dans ces conditions, il fut toujours rejeté et nous n'avons employé, au cours de ce travail, que le chlorhydrate de morphine, répondant bien à cet essai physiologique.

CHAPITRE II

LE POUVOIR AGOTOXIQUE DE L'EAU DE VICHY

Nos premières expériences ont porté sur les eaux bicarbonatées sodiques de Vichy. Grâce à l'extrême obligeance du Docteur Lescœur, directeur du Laboratoire de recherches de la Compagnie Fermière de cette station, il nous était possible de recevoir chaque jour, par colis express, des ampoules scellées d'eau minérale remplies sous gaz de la source. Ces ampoules étaient utilisées dès leur arrivée au laboratoire, de manière à réduire au minimum l'âge de l'eau. Ce dernier a été noté avec soin pour chaque expérience; il était le plus souvent voisin de 24 heures et a atteint au maximum 31 h. 19.

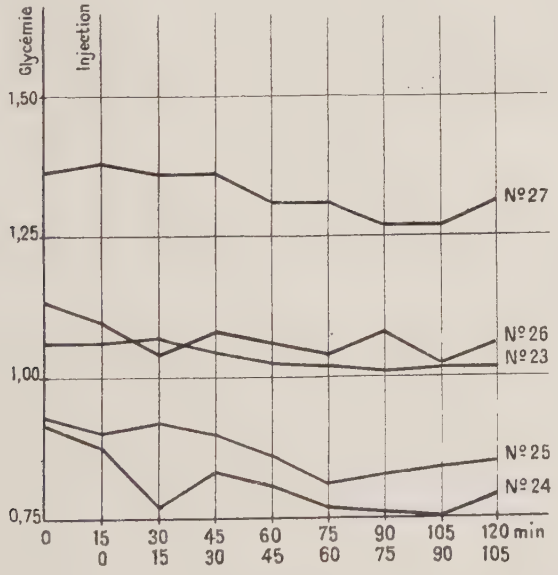
Les variations de la glycémie au cours de la cure de Vichy ont fait l'objet de nombreuses études : les travaux de Mme G. Verdeau [144] ont porté sur les hyperglycémiques non diabétiques; ceux de Rouzaud [129], sur les diabétiques; ceux d'Ardouin [2], sur un certain nombre de cas de diabète; ceux de Mathieu de Fossey et Rouzaud [98], sur les hyperglycémiques et glycémiques normaux; etc. Ils ont été complétés par des épreuves d'hyperglycémie provoquée soit chez l'homme, telles les observations de Desgrez, Rathery et Lescœur [59] ou de Rathery, Lescœur, de Traverse et Monnery [123]; soit encore chez certains animaux, comme celles de Max Vauthey [142] ou de E. Duhot et Mlle Cuvelier [66]. Certains animaux d'expérience utilisés dans les travaux précédents étaient des lapins normaux, mais ils étaient soumis à une épreuve d'hyperglycémie provoquée par ingestion ou injection d'une solution de glucose. Par contre, l'action de l'eau de Vichy sur la glycémie normale du lapin, en dehors de toute hyperglycémie provoquée, ne paraît pas avoir été suivie de façon régulière. Pour la déterminer, nous avons soumis cinq animaux à l'injection sous-cutanée de 10 cm³ d'eau de Vichy Grande Grille.

Nous avons ainsi obtenu les résultats rapportés dans le tableau 2.

TABLEAU 2.

N° de l'animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal en grammes	Age de l'eau	Glycémie en grammes pour 1.000							
				Avant l'injection	Au moment de l'injection	Après les injections					
						15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'
			h. m.									
23	♂	2 555	25 5	1,06	1.06	1,07	1.04	1,02	1.02	1,01	1,02	1,02
24	♂	3 017	25 5	0,92	0,88	0,77	0,83	0,81	0,77	0,76	0,75	0,79
25	♀	3.014	25 41	0,93	0,90	0,92	0,90	0,86	0,81	0,83	0,84	0,85
26	♀	3.930	25 45	1,13	1,10	1,04	1,08	1,06	1,04	1,08	1,02	1,06
27	♂	3.375	25 49	1,36	1,38	1,36	1,36	1,31	1,31	1.27	1,27	1.31

Les animaux 23, 24, 25 et 26 ont bien présenté des glycémies initiales voisines de la valeur moyenne de 1 g. 06 pour 1.000 déterminée par Botschkareff et Grigorieff [29]. Le lapin n° 27 semblait, au contraire, avoir une glycémie initiale aberrante (1 g. 36 pour 1.000), mais ce taux est cependant inférieur aux valeurs



extrêmes indiquées par les auteurs précédents ainsi que par Stewart et Rogoff [134]; dans ces conditions, nous avons pensé pouvoir faire état des résultats fournis par cet animal.

Pour faciliter la lecture de ces variations, nous avons tracé le graphique ci-dessus, sur lequel les temps ont été portés en abscisses et les valeurs de la glycémie en ordonnées.

On constate ainsi que, sous l'influence de l'injection sous-cutanée d'eau de Vichy Grande Grille, la glycémie du lapin normal tend à s'abaisser. Cette action se manifeste de façon assez irrégulière : elle débute parfois aussitôt après l'injection (nos 24, 25, 26) ou est beaucoup plus lente à s'établir (nos 23 et 27). Elle atteint sa valeur minimum 1 h. 30 environ après l'injection, pour remonter ensuite lentement vers sa valeur normale. Il faut noter encore que cette variation ne suit pas une loi bien établie : la courbe présente parfois des crochets inattendus.

Nos résultats confirment pour le lapin normal ceux de Duhot et Cuvelier [66], qui avaient démontré que l'eau de Vichy Grande Grille, Chomel ou Hôpital diminue la réaction d'hyperglycémie provoquée, et ceux de Vauthey [142] pour Vichy Hôpital. Mathieu de Fossey et Rouzaud ont pu écrire que « *la glycémie est toujours abaissée par l'eau de Vichy* » [98] : les faits que nous avons observés viennent à l'appui de cette assertion.

Ce contrôle des réactions glycémiques nous permettait dès lors d'aborder l'étude du pouvoir de l'eau de Vichy vis-à-vis de la morphine chez le lapin. Nos expériences ont été conduites en premier lieu avec l'eau de la source de la Grande Grille, puis avec l'eau de la source des Célestins.

Vichy Grande Grille.

Il a été institué trois protocoles d'expériences, dans lesquels les animaux ont toujours reçu la même quantité d'eau minérale : 10 cm³.

1re Série. — L'injection d'eau de Vichy Grande Grille est faite 15 minutes avant l'injection de sel de morphine.

Connaissant les observations de Puech et Roche [120, 127], nous pouvions supposer que les eaux de Vichy présentent un pouvoir agotoxique. Aussi avons-nous commencé notre expérimentation en présence d'une dose relativement basse de chlorhydrate de morphine : soit 0 g. 10 par kilogramme. Sur 5 animaux traités, 4 ont résisté, présentant une variation glycémique très régulière; le dernier a succombé très tardivement. Nous avons alors porté la dose toxique à 0 g. 20 par kilogramme : 3 animaux ont encore résisté sur les 5 lapins traités; un est mort quelques minutes après l'injection du poison; un autre plus de 2 heures après la fin des prélèvements. Un seul lapin a reçu 0 g. 22 de sel morphinique et a

résisté. Nous avons de nouveau augmenté la dose de toxique, et, à 0 g. 23 de chlorhydrate de morphine par kilogramme, 3 lapins ont succombé.

Les résultats de nos déterminations figurent dans le tableau 3.

TABLEAU 3.

Dose de chlor. de morphine injectée par kg. d'animal.	N° de l'animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal (en grammes)	Age de l'eau	Glycémie (en grammes pour 1.000)									Observations.
					Avant les injections	Au moment de inj. d'eau min.	Au moment de inject. toxique	Après les injections						
								15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'
				h. m.										
A	28	♂	3.730	24 50	1,08	1,13	1,11	1,17	1,43	1,86	2,30	2,74	3,10	3 06	
	29	♀♀♀♀	3.100	25 34	1,06	1,04	1,04	1,55	1,84	2,28	2,36	2.44	2,82	2.98	Mort.
	30		3.925	30 3	1,19	1,22	1,20	1,31	1,66	1,90	2,04	2.19	2.40	2,26	
0 g. 10	31	♂	2.380	23 41	0,99	0,92	0,97	1,04	1,63	1,72	2,13	2,30	2,43	2,40	
	32	♀	3.400	26 42	0,95	1,10	1,08	1,50	2,00	2,51	2,74	2.94	2,98	2,86	
B	33	♀	3 185	19 8	1,02	1,06	1,04	1,39	2,09	2,24	2,72	2.82	2,92	2,90	
	34	♀	2.345	25 52	0,93	0,97	0,95	1,31	1,82	2,30	2,64	2,80	2,94	2,90	
	35	♂♀	2 890	25 51	0,90	1,01	1,02	1,34	1,59	1,77	2,02	2,19	2,60	2,57	
0 g. 20	36	♀♀	2.880	25 14	1,08	1,10	1,15	1,39	—	—	—	—	—	—	Mort au bout de 19'
	37	♀♀	2.465	23 50	1,15	1,17	1,13	1,36	1,52	1,91	2,47	2,72	2,94	3,14	Mort au bout de 2 h. 33'
0 g. 22	38	♀	2.705	24 5	0,99	1,01	0,97	1,31	1,86	2,06	2,19	2,22	2,51	2,47	
C	39	♂♀	2.875	19 20	0,93	0,86	0,83	1,27	1,91	2,43	2 59	2,66	2,76	—	Mort au bout de 1 h. 43
	40	♂♀	3.480	19 22	0,97	1,01	1,08	1,68	2,00	2,17	2,32	2,47	—	—	Mort au bout de 1 h. 45
0 g. 23	41	♂	2.780	18 15	0,99	0,95	1,01	1,27	1,89	1,93	2,02	2,34	2,46	2,62	Mort au bout de 6 h. 35

L'injection d'eau minérale provoque bien dans la majorité des cas une tendance à l'hypoglycémie au début de l'observation, mais cet abaissement est suivi, dès l'introduction du poison dans l'organisme, d'un relèvement de la valeur de la glycémie. Cette dernière atteint rapidement des taux très élevés, pouvant même dépasser 3 pour 1.000.

Avec la dose de 0 g. 10 de chlorhydrate de morphine (groupe A), les résultats demeurent comparables à ceux obtenus avec la même dose de toxique utilisé seul; on peut cependant observer que l'élévation de la glycémie est ici beaucoup plus rapide. Il en est de même en ce qui concerne les lapins du groupe B ayant reçu 0 g. 20 de poison et celui qui en a reçu 0 g. 22 par kilogramme.

Quant aux animaux du groupe C, pour lesquels l'injection de toxique a été de 0 g. 23 par kilogramme, les valeurs de la glycémie deviennent superposables à celles que provoque l'injection de chlorhydrate de morphine seul à la dose mortelle de 0 g. 335. Tout au plus peut-on dire qu'en présence d'eau minérale l'élévation de la glycémie est beaucoup moins rapide en fin d'expérience, sans que ce fait puisse être mis en relation avec une survie plus ou moins longue des animaux.

La constatation primordiale est que la dose mortelle de chlorhydrate de morphine se trouve, dans les conditions de l'expérience, abaissée à 0 g. 23 par kilogramme. Dans ce cas, l'eau de Vichy Grande Grille possède un pouvoir *agotoxique*.

2e Série. — Les injections d'eau minérale et de chlorhydrate de morphine sont faites simultanément, mais séparément, de part et d'autre de la colonne vertébrale.

Le mélange d'une solution de sel morphinique et d'eau de Vichy provoque, en effet, le déplacement et la cristallisation de la morphine. Ce phénomène peut s'expliquer par la présence dans l'eau minérale de bicarbonates alcalins : la libération de la base morphine par les carbonates acides est une propriété bien connue des toxicologues [89], utilisée par eux au cours de la recherche de cet alcaloïde; la précipitation débute sous forme amorphe, qui tend rapidement à donner une phase cristalline, difficilement soluble dans les solvants organiques. Il ne nous était donc pas possible de mélanger les deux liquides dans la seringue, ou encore de les injecter successivement à l'animal au même point : les phénomènes auraient alors relevé de l'antidotisme ordinaire et non de l'agotoxie ou de l'anagotoxie. C'est pour éviter cet inconvénient que les deux injections ont été pratiquées séparément de part et d'autre de la colonne vertébrale.

Cinq lapins ont reçu 0 g. 20 de chlorhydrate de morphine par kilogramme; 2, 0 g. 22. Augmentant ensuite la dose de toxique de 1 centigramme pour chaque animal, nous avons injecté successivement à 5 autres lapins 0 g. 23, 0 g. 24, 0 g. 25, 0 g. 26 et 0 g. 27 de produit toxique. Tous ces animaux ont résisté, à l'exception de l'un d'entre eux (n° 45) du groupe D ayant reçu 0 g. 20 du composé morphinique.

Quatre lapins ont été ensuite traités avec 0 g. 28 de chlorhydrate de morphine par kilogramme et ont succombé à cette dose dans les six heures qui ont suivi l'injection.

Le tableau 4 indique les résultats obtenus.

TABLEAU 4.

Dose de chlor. de morphine injectée par kg. d'animal	N° de l'animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal (en grammes)	Age de l'eau	Glycémie (en grammes pour 1.000)								Observations
					Avant les injections	Au moment des injections	Après les injections						
							15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	
				h. m.										
D	42	♀	3 305	25 13	0,99	1,04	1,73	2,15	2,38	2,47	2,62	2,78	2,74	
0 g. 20	43	♀	2.960	24 55	1,02	1,15	1,50	1,79	2,02	2,36	2,64	2,68	2,62	
	44	♀	3.405	25 17	1,01	1,13	1,31	2,13	2,47	2,68	2,80	2,92	2,74	
	45	♀	3.760	26 11	1,13	1,22	1,57	2,94	3,12	3,50	3,14	3,14	2,36	Mort au bout de 169'
	46	♀	3.230	24 58	1,13	1,25	1,39	1,50	1,70	1,84	1,97	2,17	2,11	
0 g. 22	47	♀	3.540	24 57	1,08	1,20	2,21	2,72	3,00	3,41	3,64	3,70	3,67	
	48	♀	2.780	30 »	1,36	1,31	1,36	1,48	1,63	1,86	2,13	2,19	2,09	
0 g. 23	49	♂	2.775	24 37	1,11	1,27	1,31	1,81	2,64	2,92	3,12	3,16	3,02	
0 g. 24	50	♂	3.565	25 3	1,48	1,45	2,24	2,88	3,27	3,33	3,36	3,38	3,30	
0 g. 25	51	♀	3.375	24 42	0,13	0,14	0,57	1,24	1,81	2,43	2,55	—	—	
0 g. 26	52	♀	3.310	23 50	1,25	1,27	1,99	2,51	3,14	3,50	3,61	3,58	3,55	
0 g. 27	53	♂	2.675	25 11	1,32	1,46	1,86	2,21	2,80	3,08	3,25	3,23	3,20	
E	54	♀	3.715	24 58	1,13	1,17	1,61	2,22	2,59	2,94	3,16	3,38	3,73	Mort au bout de 3h.37
0 g. 28	55	♂	2.925	24 42	1,19	1,17	1,48	1,57	1,73	2,09	2,66	2,80	3,23	Mort au bout de 5h.18
	56	♀	3.245	24 3	1,27	1,23	1,48	1,73	2,36	2,51	2,59	2,76	2,86	Mort au bout de 6h.18
	57	♀	3.215	24 3	1,08	1,06	1,31	1,48	1,58	1,72	1,88	1,95	2,06	Mort au bout de 5h.12

De l'examen de ce tableau, il ressort en premier lieu que, dans les conditions de l'expérience, on ne trouve plus trace de la légère action hypoglycémiante de l'eau de Vichy Grande Grille. L'injection des deux produits est suivie d'une augmentation rapide de la glycémie, qui atteint dans ce cas les valeurs les plus élevées que nous ayons observées dans nos expériences avec l'eau de Vichy : jusqu'à 3,73 pour 1.000.

La confrontation des résultats obtenus pour les animaux qui ont reçu 0 g. 20 de chlorhydrate de morphine et ont résisté (groupe D) et de ceux des animaux de la 1re série traités à la même dose (groupe B) montre qu'ils sont absolument comparables entre eux. L'allure générale des variations de la glycémie pour les lapins injectés avec des doses de poison variant de 0 g. 22 à 0 g. 27 est identique à celle observée pour tous les animaux qui survivent à cette expérimentation. Il faut cependant remarquer que le lapin n° 51 a présenté au départ une hypoglycémie anormale et inexplicable pour nous : il faisait partie d'un lot d'animaux en séjour au clapier depuis plusieurs semaines, était soumis au même régime que les autres sujets, pour lesquels nous n'avons pas constaté de phénomène semblable; pour ce même animal, les prises de sang sont devenues impossibles au bout de 75 minutes; il s'est très bien rétabli par la suite.

Les lapins du groupe E, ayant reçu 0 g. 28 de sel toxique, présentent les variations typiques de la glycémie observées avec la dose mortelle de 0 g. 335 de chlorhydrate de morphine utilisé seul. Nous ne constatons pas dans ce cas la légère différence que nous avons notée pour le groupe C de la 1re série.

Enfin, dans ces conditions encore, l'eau de Vichy Grande Grille présente un pouvoir *agotoxique*, puisqu'elle abaisse la dose mortelle du poison à 0 g. 28 par kilogramme; mais ce pouvoir est moins élevé que dans notre 1re série d'expériences.

3e Série. — L'injection d'eau minérale est faite 15 minutes après celle du sel de morphine.

Un premier groupe de 6 lapins a reçu 0 g. 20 de chlorhydrate de morphine par kilogramme. Quatre d'entre eux ont résisté; un est mort avant la fin des prélèvements; un autre a succombé au bout de quelques heures. Un autre animal a résisté à une dose de 0 g. 21 de produit.

Enfin 7 lapins ont succombé à la dose de 0 g. 22 par kilogramme. Le nombre élevé d'animaux utilisés à cette dose est dû au fait que, pour certains d'entre eux, les prises de sang sont devenues impossibles assez rapidement : 30 minutes seulement après les injections pour le n° 65, 75 minutes pour le n° 69; nous n'avions plus un nombre de résultats suffisant pour les comparer correctement avec ceux des autres séries.

Le tableau 5 rapporte nos observations.

TABLEAU 5.

Dose de chlor. de morphine injectée par kg. d'animal	N° de l'animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal (en grammes)	Age de l'eau	Glycémie (en grammes pour 1.000)									Observations
					Avant les injections	Au moment de l'inject. toxique	Au moment de l'inj. d'eau min.	Après les injections						
								15'	30'	45'	60'	75'	90'	165'
				h. m.										
F	58	♂♂♂♂	2.485	24 23	1,15	1,08	1,54	1,45	1,27	1,38	1,46	1,72	1,68	1,70	
0 g. 20	59	♂♂♂♂	3.045	30 »	0,97	0,99	1,08	1,11	0,97	1,01	1,04	1,08	1,11	—	
	60	♂♂♂♂	3.170	30 19	0,74	0,72	0,79	0,98	0,97	0,90	1,01	1,08	1,15	1,19	
	61	♂♂♂♂	3.810	30 »	1,19	1,31	1,66	2,36	2,64	2,94	2,74	2,88	2,98	—	Mort au bout de 95'
	62	♀♀♀♀	3.890	20 26	1,02	1,08	1,32	1,45	1,99	2,19	2,49	2,96	3,02	3,23	Mort au bout de 5 h. 49
	63	♀♀♀♀	4.170	26 26	0,79	0,70	0,84	0,88	0,95	6,84	1,08	1,11	1,19	1,17	
0 g. 21	64	♀	3.515	26 22	0,92	0,86	1,06	1,17	1,30	1,44	1,87	1,86	1,99	1,72	
G	65	♀♀	3.630	31 22	1,02	1,06	1,20	1,45	—	—	—	—	—	—	Mort au bout de 25'
0 g. 22	66	♀♀	3.220	25 »	1,01	1,04	0,93	1,06	1,34	1,63	1,59	1,77	2,02	2,06	Mort au bout de 7 h.
	67	♀♀	2.740	25 5	0,99	1,01	1,38	1,90	2,32	2,78	2,96	3,04	2,94	3,68	Mort au bout de 5 h. 20
	68	♂♂♂♂	3.490	30 45	1,22	1,24	1,81	2,43	2,68	2,80	2,90	2,94	2,88	3,04	Mort au bout de 5 h. 47
	69	♀♀	2.955	31 5	0,93	0,97	1,43	1,75	2,68	2,96	3,04	—	—	—	Mort au bout de 5 h. 15
	70	♀♀	2.995	29 45	0,97	1,04	1,81	2,41	2,92	2,70	3,33	3,41	3,64	3,70	Mort au bout 5 h. 45
	71	♀♀	2.640	30 15	0,79	0,77	0,92	1,80	2,30	2,51	2,40	2,49	2,67	2,68	Mort au bout de 5 h. 30

Chez les animaux du groupe F et pour le lapin n° 64, on observe toujours, après une élévation de la glycémie, un retour vers sa valeur normale, et cela 30 à 45 minutes après l'injection d'eau minérale. Puis la glycémie reprend sa marche ascendante, sans jamais atteindre cependant les valeurs élevées obtenues dans les autres cas.

Chez les animaux du groupe G, on observe également un léger abaissement de la glycémie, mais ce fléchissement apparaît plus tardivement (parfois seulement 90 minutes après l'injection) et est beaucoup moins marqué que pour les lapins précédents. Si, dans sa première partie, la variation glycémique peut se comparer à celle des groupes E et C, comme à celle obtenue avec la dose mortelle de sel de morphine employé seul, elle en diffère par cette inflexion, à la suite de laquelle elle reprend sa marche ascendante.

C'est dans ces conditions d'expérience que l'eau de Vichy Grande Grille nous a révélé son pouvoir *agotoxique* le plus élevé : la dose mortelle de 0 g. 22 par kilogramme est la plus basse que nous ayons constatée.

*
* *

On pourrait penser que le phénomène d'agotoxie trouve son explication au moins partielle dans le fait de l'hypotonie de l'eau minérale, de sa concentration moléculaire. La méthode proposée par M. le Professeur Creyx [34] pour rendre l'eau minérale isotonique ne saurait trouver ici son emploi : l'addition d'un élément salin risque de modifier les observations par son pouvoir propre qu'on signalé Perrin et Cuénot [115], Violle et Giberton [148]. Aussi nous a-t-il semblé préférable de comparer nos résultats avec ceux que donnent dans les mêmes conditions l'eau distillée et le sérum physiologique isotonique.

Eau distillée. — Nous avons utilisé de l'eau bidistillée, privée de gaz dissous par l'ébullition; l'injection était de 10 cm^3. Le toxique a été injecté aux doses qui s'étaient révélées mortelles en présence d'eau minérale.

A. L'eau distillée a été injectée 15 minutes avant une dose de chlorhydrate de morphine s'élevant à 0 g. 23 par kilogramme.

Les 4 lapins soumis à l'expérience sont morts dans des temps très variables : de 2 à un peu moins de 24 heures. Ils nous ont donné les résultats consignés au tableau 6.

TABLEAU 6.

Dose de chlor. de morphine injectée par kg. d'animal	N° de l'animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal (en grammes)	Glycémie (en grammes pour 1.000)									Observations
				Avant les injections	Après les injections								
					Inject. d'eau	Au moment de l'inject. toxique	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	
0 g. 23	84	♀	3.765	0,99	1,33	1,22	1,36	2,34	3,16	3,25	3,38	3,53	3,64	Mort au bout de 1 h. 56
	85	♂	2.555	0,93	1,08	1,11	1,63	2,21	2,36	2,80	3,02	3,16	3,27	Mort au bout de 4 h. 35
	86	♂	2.865	0,99	1,02	1,17	1,41	1,97	2,40	2,66	2,82	2,92	2,98	Mort dans les 24 h.
	87	♀	2.360	0,95	0,99	1,13	1,43	1,82	2,17	2,74	3,10	3,14	3,18	Mort au bout de 7 h.

Les variations du sucre sanguin sont celles caractéristiques de tous les animaux qui succombent. L'hyperglycémie provoquée est beaucoup plus élevée qu'avec l'eau minérale, mais la mort de l'animal ne survient pas pour cela plus rapidement. Il semble seulement que la courbe ascendante de la glycémie soit plus rapide et plus régulière.

B. L'eau distillée est injectée en même temps qu'une dose de 0 g. 20 de chlorhydrate de morphine par kilogramme.

Pour rester dans des conditions comparables à celles de la 2e série de Vichy Grande Grille, les deux injections ont été faites de part et d'autre de la colonne vertébrale.

Sur 8 lapins traités, 4 ont survécu; 4 ont succombé dans les 12 heures. Leurs observations figurent dans le tableau 7.

TABLEAU 7.

Dose de chlor. de morphine injectée par kg. d'animal	N° de l'animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal (en grammes)	Glycémie (en grammes pour 1.000)								Observations
				Avant les injections	Au moment des injections	Après les injections						
						15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	
0 gr. 28	76	♂	2.430	0,95	0,96	0,97	1,82	1,88	2,17	2,32	2,84	3,00	Mort dans les 12 h.
	77	♂	3.385	0,95	0,98	1,39	2,36	2,74	3,00	3,36	3,38	3,10	
	78	♀	2.700	0,99	0,94	1,22	1,54	1,91	2,55	3,06	3,18	3,29	Mort dans les 12 h.
	79	♀	3.725	0,98	0,94	1,52	2,59	3,02	3,52	3,45	3,58	3,67	Mort dans les 12 h.
	80	♀	2.900	1,01	1,15	1,48	1,88	2,15	2,30	2,53	2,64	2,57	
	81	♀	2.570	0,94	0,98	1,22	1,25	1,20	1,29	1,34	1,41	1,36	
	82	♂	2.785	1,02	0,99	1,63	1,88	1,95	2,02	2,06	2,08	2,00	
	83	♂	3.305	1,19	1,22	1,66	2,72	3,04	3,10	2,92	3,38	3,55	Mort dans les 12 h.

Les valeurs de la glycémie répondent aux caractéristiques générales, qu'il s'agisse des animaux qui succombent ou de ceux qui résistent. Pour les premiers, on peut faire les mêmes observations que dans le cas précédent.

C. L'injection d'eau distillée est faite 15 minutes après celle du sel de morphine dosé à 0 g. 22 par kilogramme.

Les 4 lapins injectés dans ces conditions résistent, comme le montre le tableau 8.

TABLEAU 8.

Dose de chlor. de morphine injectée par kg. d'animal	N° de l'animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal (en grammes)	Glycémie (en grammes pour 1.000)									Observations
				Avant les injections	Au moment de l'inject. toxique	Au moment de l'inject. d'eau	Après les injections						
							15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	
0 g.22	72	♂	2.775	0,86	0,93	1,32	1,22	1,39	1.61	1.48	1,39	1,68	1,63	
	73	♀	2.745	0,93	0,99	1,25	2,46	2,74	2,98	3,10	3.08	3,35	3.45	
	74	♂	2.635	0,90	0,93	1,24	1,66	1,99	1,97	1,90	2.38	2,82	2,68	
	75	♀	3.820	0 97	0,99	1,34	1,84	2,24	2,11	2,16	2,38	2,47	2,43	

La glycémie varie ici à la façon de celle de tous les animaux qui résistent. On peut noter chez un seul de nos animaux (n° 72) une inflexion qui rappelle le minimum par lequel passe la valeur du glucose sanguin dans la série comparable de la Grande Grille.

Sérum physiologique isotonique. — La solution physiologique a été préparée d'après la formule du Codex [33], avec la même eau distillée que celle qui nous avait servi pour les essais ci-dessus. Les expériences ont été faites avec 10 cm³ de sérum, en présence des mêmes doses de sel de morphine que pour l'eau distillée.

A. Le sérum physiologique est injecté 15 minutes avant une dose de chlorhydrate de morphine égale à 0 g. 23 par kilogramme.

Le tableau 9 rapporte les essais effectués sur 4 lapins qui ont résisté.

Les variations de la glycémie sont typiques; les valeurs qu'elle atteint sont en général peu élevées.

TABLEAU 9.

Dose de chlor. de morphine injectée par kg. d'animal	N° de l'animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal (en grammes)	Glycémie (en grammes pour 1.000)									Observations
				Avant les injections	Au moment de l'injection de sérum	Au moment de l'injection toxique	Après les injections						
							15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	
0 g. 23	93	♀	3.335	0,88	0,90	0,85	1,19	1,84	2,22	2,45	2,53	2,60	2,49	
	94	♀	3.335	1,10	1,10	1,15	1,31	1,37	1,54	1,64	1,77	1,88	1,73	
	95	♀	3.490	1,01	0,97	0,95	1,11	1,63	1,91	1,91	1,93	1,99	1,93	
	96	♂	3.255	0,93	0,95	1,31	1,43	1,31	1,42	1,51	1,60	1,63	1,50	

B. Le sérum physiologique et le chlorhydrate de morphine, dosé à 0 g. 28 par kilogramme, sont injectés simultanément dans les mêmes conditions que pour la 2e série des expériences avec Vichy Grande Grille.

Les résultats figurent au tableau 10.

TABLEAU 10.

Dose de chlor. de morphine injectée par kg. d'animal	N° de l'animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal (en grammes)	Glycémie (en grammes pour 1.000)								Observations
				Avant les injections	Au moment des injections	Après les injections						
						15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	
0 g. 28	88	♀♂♀♂♀	2.940	0,88	0,87	0,89	1,04	1,06	1,02	1,24	1,31	1,19	
	89		2.875	0,86	0,90	0,93	1,13	1,38	1,68	1,82	1,91	1,86	
	90		2.580	0,95	1,04	1,01	1,46	1,59	1,82	2,06	2,09	1,93	
	91		2.955	0,81	0,95	1,04	1,27	1,34	1,50	2,09	2,19	--	Mort dans les 12 h.
	92		3.200	0,97	0,97	1,12	1,59	2,19	2,25	2,43	2,49	2,32	

Sur 5 animaux traités, 4 ont résisté, accusant des variations glycémiques analogues à celles que nous venons d'indiquer. Le dernier (n° 91) a succombé dans les 12 heures, sans que les prises sanguines aient pu être terminées.

C. Le sérum physiologique est injecté 15 minutes après le toxique utilisé à la dose de 0 g. 22 par kilogramme.

Les 4 animaux mis en expérience ont succombé plus ou moins rapidement (tableau 11).

TABLEAU 11.

Dose de chlor. de morphine injectée par kg. d'animal	N° de l'animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal (en grammes)	Glycémie (en grammes pour 1.000)									Observations
				Avant les injections	Au moment de l'injection toxique	Au moment de l'injection de sérum	Après les injections						
							15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	
0 g. 22	97	♀	3.225	0,97	0,90	1,22	1,45	1,66	2,78	3,14	3,83	3,36	3,38	Mort dans les 12 heures.
	98	♂	3.380	0,90	1,02	1,46	2,13	2,45	2,57	2,78	2,82	2,92	2,96	Mort dans les 12 heures.
	99	♀	3.900	0,90	0,95	1,03	1,39	1,50	2,22	2,86	—	—	—	Mort au bout de 1 h. 10'
	100	♀	2.935	0,81	0,95	1,24	1,38	1,59	1,95	3,14	3,23	—	—	Mort au bout de 1 h. 23'.

La glycémie présente l'allure des variations qu'on observe chez tous les animaux qui succombent. Pour 2 d'entre eux (n^{os} 99 et 100), qui sont d'ailleurs morts rapidement, nous n'avons pas pu suivre complètement ces variations. L'un des 2 autres (n° 97) a présenté au bout de 90 minutes une diminution de son hyperglycémie, qui s'est légèrement relevée par la suite.

La comparaison de ces résultats nous montre d'abord que l'eau distillée et le sérum physiologique isotonique possèdent une action sur la toxicité du chlorhydrate de morphine. Toutefois leur pouvoir est différent : l'eau distillée, injectée la première, aide à la diffusion du poison, alors qu'en présence de sérum physiologique l'organisme se défend efficacement; au contraire, l'eau distillée injectée après le poison empêche son action nocive, tandis qu'à ce même moment le sérum physiologique acquiert des propriétés agotoxiques.

L'eau minérale de Vichy Grande Grille agit tantôt comme l'eau pure, et par conséquent hypotonique, tantôt comme le sérum physiologique isotonique. Il n'est donc pas possible de rapporter son action à l'hypotonie de sa solution.

Vichy Célestins.

Nous avons suivi dans ce cas les mêmes protocoles d'expérience que ceux établis pour l'eau de la Grande Grille. L'injection d'eau minérale a été de 10 cm^3.

1re Série. — L'injection d'eau minérale précède de 15 minutes celle du toxique.

Nos expériences ont débuté avec 0 g. 20 de chlorhydrate de morphine par kilogramme. Le lapin n° 101 ayant résisté à cette dose, nous l'avons portée à 0 g. 21 (n° 102), et ainsi de suite, en augmentant centigramme par centigramme jusqu'à 0 g. 26. Les 8 animaux traités ont parfaitement résisté.

Par contre, les 4 lapins suivants (n^{os} 109 à 112) ont succombé à la dose de 0 g. 28 de chlorhydrate de morphine par kilogramme au bout d'un temps qui a varié de 2 à 7 heures.

Les résultats de cette série figurent au tableau 12.

TABLEAU 12.

Dose de chlor. de morphine injectée par kg. d'animal	N° de l'animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal (en grammes)	Age de l'eau	Glycémie (en grammes pour 1.000)									Observations
					Avant les injections	Au moment de l'inj. d'eau min.	Au moment de l'inject. toxique	Après les injections						
								15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	
				h. m.											
0 g. 20	101	♂	2.500	24 8	1,15	1,11	1,13	1,20	1,24	1,27	2,08	2,53	3,16	3,16	
0 g. 21	102	♂	2.440	23 50	0,77	0,84	0,79	0,86	0,92	1,15	1,46	1,66	1,91	1,91	
0 g. 22	103	♀	2.375	23 57	1,13	1,17	1,27	1,39	2,15	2,39	2,80	3,14	3,14	3,04	
0 g. 23	104	♀♀	2.785	23 30	1,01	1,04	1,01	1,08	1,53	1,61	1,66	1,77	1,93	1,64	
	105	♀♀	3.020	24 12	1,10	1,19	1,19	1,24	1,36	1,57	1,66	1,77	1,88	1,81	
0 g. 24	106	♀	2.800	23 16	1,32	1,31	1,41	1,59	2,30	2,47	2,72	2,86	3,08	2,98	
0 g. 25	107	♀	3.200	24 42	1,17	1,13	1,15	1,21	1,53	1,64	1,98	2,28	2,77	3,04	
0 g. 26	108	♂	2.645	23 48	1,02	1,11	1,04	1,36	1,63	1,89	2,15	2,43	2,59	2,57	
H	109	♀♀	3.175	24 7	0,92	0,88	0,93	1,15	2,06	2,51	2,61	2,68	2,74	2,83	Mort au bout de 3 h. 8
0 g. 27	110	♀♂	3.025	23 53	1,02	1,19	1,01	1,48	1,99	2,16	2,46	2,59	2,82	2,94	Mort au bout de 3 h. 22
	111	♂♂	2.630	23 45	1,01	1,04	1,02	1,34	1,97	2,40	2,83	2,90	2,96	2,98	Mort au bout de 7 h. 5
	112	♀♂	3.060	23 30	1,04	1,11	1,16	1,32	1,39	1,49	1,82	2,09	2,45	2,82	Mort au bout de 2 h.

Les valeurs de la glycémie obéissent ici encore à la loi générale, que nous avons indiquée en conclusion du chapitre I^{er} : chez tous les animaux qui résistent, la glycémie s'abaisse en fin d'expérience; c'est le contraire pour ceux qui succombent (groupe H). Les variations sont alors superposables avec celles que donne la dose léthale du poison administré seul.

L'eau de Vichy Célestins est *agotoxique* dans ces conditions, puisqu'elle abaisse la dose mortelle de chlorhydrate de morphine à 0 g. 27 par kilogramme.

2^{e} Série. — Les injections d'eau minérale et de sel de morphine sont effectuées simultanément, mais séparément, de part et d'au-

tre de la colonne vertébrale, *modus operandi* qui se justifie par les mêmes raisons que dans le cas de l'eau de la Grande Grille. (2e série).

Deux lapins (nos 113 et 114), traités respectivement avec 0 g. 25 et 0 g. 29 de chlorhydrate de morphine, ont résisté à ces doses de toxique. Au contraire, 4 animaux (nos 115 à 118) ont succombé après l'injection de 0 g. 30 de poison, 2 à 3 h. 30 après l'injection.

Le tableau 13 donne les observations faites pour cette série.

TABLEAU 13.

Dose de chlor. de morphine injectée par kg. d'animal	N° de l'animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal (en grammes)	Age de l'eau	Glycémie (en grammes pour 1.000)								Observations
					Avant les injections	Au moment des injections	Après les injections						
							15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	
				h. m.										
0 g. 25	113	♀	2.385	24 3	1,07	1,03	1,13	1,52	1,61	1,64	1,97	2,47	2,19	
0 g. 29	114	♀	2.900	23 46	1,04	1,10	1,11	1,86	1,93	1,96	2,04	2,25	2,12	
J 0 g. 30	115	♀	2.750	23 45	1,04	1,08	1,46	2,49	2,98	3,12	3,21	3,32	3,58	Mort au bout de 2 h. 20'.
	116	♀	3.100	23 55	1,01	1,00	1,31	1,83	2,25	2,40	2,46	2,49	2,69	Mort au bout de 3 h. 35'.
	117	♀	2.475	23 30	0,93	0,93	1,01	1,06	1,31	1,39	2,11	2,53	2,65	Mort au bout de 2 h. 12'.
	118	♀	2.220	29 35	0,99	0,93	1,19	1,52	2,19	2,32	2,45	2,49	2,86	Mort au bout de 3 h. 43

La critique de ces résultats, au point de vue de la glycémie, conduit à des remarques identiques à celles que nous avons effectuées dans la série précédente.

La dose mortelle de chlorhydrate de morphine est abaissée dans ces conditions à 0 g. 30 par kilogramme, dénonçant pour l'eau des Célestins un pouvoir *agotoxique*. Ce pouvoir est plus faible que celui reconnu dans la 1re série d'expériences : il y a là analogie avec les faits observés pour l'eau de la Grande Grille.

3e Série. — L'injection d'eau minérale est faite 15 minutes après celle du toxique.

Un lapin (n° 120), qui a reçu 0 g. 20 de chlorhydrate de morphine, a résisté. Des 2 lapins traités avec 0 g. 22 de poison, un (n° 121) a succombé, l'autre (n° 122) a survécu. Les 4 lapins du groupe K, injectés à la dose de 0 g. 22 de toxique, sont morts dans des temps qui ont varié de 2 à 8 heures après l'injection.

Leurs observations figurent au tableau 14.

TABLEAU 14.

Dose de chlorhydrate de morphine injectée par kg. d'animal	N° de l'animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal (en grammes)	Age de l'eau	Glycémie (en grammes pour 1.000)									Observations
					Avant les injections	Au moment de l'inject. toxique	Au moment de l'inj. d'eau min.	Après les injections						
								15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'
				h. m.										
0 g. 20	120	♂	2.335	24 16	1,03	1,01	1,13	1,57	1,61	1,64	2,41	1,93	1,70	1,63	
0 g. 21	121	♀♂	2.000	24 »	1,06	0,96	1,32	1,64	2,00	2,34	2,47	2,99	3,05	3,11	Mort au bout de 3 h. 47'
	122	♀	3.240	23 32	1,19	1,13	1,36	1,78	1,82	2,04	2,17	2,53	2,87	2,74	
K	119	♀♂	2.260	24 3	0,96	0,98	1,25	1,72	2,19	2,56	2,67	2,73	2,79	2,85	Mort au bout de 3 h. 27'
0 g. 22	123	♀♂♂	2.700	23 50	0,93	1,04	1,17	1,34	1,43	1,52	1,80	1,97	2,03	2,18	Mort au bout de 7 h. 10'
	124	♀♂♂	2.450	23 55	0,99	1,02	1,12	1,43	1,61	1,77	2,02	2,06	2,09	2,15	Mort au bout de 7 h. 50
	125	♀	2.770	23 33	0,95	0,93	1,11	1,34	1,55	2,09	2,51	2,62	—	2,72	Mort au bout de 2 h. 5'

Le fait remarquable consiste en ce que l'élévation de la glycémie est moins rapide et atteint en général des valeurs moins élevées que dans les séries précédentes. On ne constate pas cet abaissement momentané du taux du glucose sanguin qui avait caractérisé les expériences semblables en présence de l'eau de la Grande Grille; on observe seulement un ralentissement assez tardif (une heure environ après l'injection d'eau) de l'augmentation de la glycémie : la courbe de variation, au lieu de présenter un minimum, comporte seulement une sorte de palier.

Le pouvoir *agotoxique* présenté dans ces conditions d'expérience par l'eau de Vichy Célestins est égal à celui de l'eau de la Grande Grille, toutes choses étant égales d'ailleurs. La dose mortelle est abaissée par les deux sources à 0 g. 22 par kilogramme.

*
* *

Nous pouvons donc conclure, au moins pour les deux sources étudiées, que les eaux bicarbonatées sodiques de Vichy possèdent un pouvoir agotoxique vis-à-vis de la morphine chez le lapin. La Grande Grille se montre plus active que les Célestins lorsque l'injection d'eau est faite avant ou en même temps que celle du toxique; les deux sources ont au contraire un pouvoir égal lorsque leur eau est injectée après le poison.

Il est difficile de chercher l'explication de ces phénomènes dans l'étude de la composition chimique de ces deux eaux. L'Institut d'hydrologie, qui a publié en 1925 l'analyse des eaux de Vichy [85], donne des résultats complets pour l'eau de la Grande Grille; pour la source des Célestins, il se borne à indiquer la tem-

pérature, la résistivité, le pH et la teneur en radon. Il faut, pour cette dernière, recourir à l'analyse, déjà ancienne, donnée par Jacquot et Willm en 1894 [88]. Si nous plaçons côte à côte (tableau 15) ces diverses déterminations, en nous limitant pour les

TABLEAU 15	Grande Grille	Célestins
	—	—
Température	40°6	18°3
Résistivité	163	221
pH	6,9	6,7
Radon	0 mmc. 024	0 mmc. 925
Résidu sec	5 g. 033	4 g. 8640
K+	0,0952	0,1286
Na+	1,889	1,6828
Li+	0,0046	0,0035
Ca++	0,1050	0,2452
Mg++	0,0110	0,0197
SO_4 — —	0,1897	0,1814
Cl —	0,3480	0,3244
CO_3H —	4,72	4,6034
SiO_2	0,0604	0,0416
CO_2	0,741	0,0199

ions dissous aux composants indiqués par Jacquot et Willm, nous constatons des différences faibles, mais certaines : la richesse en ions Na+, Li+, SO_4 — —, Cl —, CO_3H —, en SiO_2 et CO_2 libre est plus forte pour Grande Grille; Célestins est, au contraire, mieux pourvue en ions Ca++ et Mg++. La plus grosse divergence réside dans la teneur en radon : 0 mmc. 024 pour Grande Grille; 0,925 pour Célestins. Mais si ces faits pouvaient à la rigueur expliquer le pouvoir agotoxique plus important de la Grande Grille dans les séries 1 et 2 de nos expériences, ils ne sauraient rendre compte de l'action encore plus prononcée et égale pour les deux sources qui se produit dans la série 3.

Il ne nous est pas possible également d'attribuer la genèse des phénomènes au moins pour une part à la concentration moléculaire de l'eau. Nous avons déjà signalé la discordance qui existe entre les résultats obtenus avec l'eau de Vichy Grande Grille, l'eau distillée et le sérum physiologique isotonique. La différence de minéralisation totale entre les eaux de Grande Grille et Célestins vient également à l'encontre de cette proposition : l'eau la moins concentrée, donc la plus hypotonique, possède le pouvoir agotoxique le plus faible dans les deux premières séries d'expériences; dans la troisième série, ce pouvoir est le même pour les deux sources.

CHAPITRE III

LE POUVOIR ANAGOTOXIQUE DE L'EAU HYPERTHERMALE DE DAX

Nous avons déjà signalé que, pour Perrin et Cuénot [112], les sources oligométalliques sont dépourvues d'effet anagotoxique. Il nous semblait utile de justifier cette proposition par une vérification précise. Nous avons utilisé dans ce but l'eau hyperthermale de Dax.

La station de Dax possède des eaux minérales de deux sortes : les unes, chlorurées sodiques fortes et froides, sont connues depuis moins d'un siècle; les autres, hyperthermales, rangées dans le groupe des eaux oligométalliques en raison de leur faible minéralisation (inférieure à 1 g. par litre), sont utilisées depuis plus de deux mille ans et ont fait la réputation thermale de la ville. Ce sont ces dernières que nous avons employées au cours des recherches qui font l'objet de ce chapitre. L'accès facile du puits du *Splendid* nous le fit choisir, entre autres raisons, comme lieu de prélèvement.

Nos premières expériences ont été effectuées loin du griffon. Ici encore, l'eau était prélevée en ampoules scellées par les soins du Docteur P.-A. Delmas-Marsalet, qui nous les expédiait aussitôt au laboratoire par poste ou par commissionnaire; l'heure du prélèvement était notée avec soin. Afin d'obtenir des résultats comparables à ceux décrits pour l'eau de Vichy, nous avons opéré suivant des protocoles d'expérience identiques à ceux indiqués au chapitre II. Ces travaux furent poursuivis avec l'aide de J. Baspeyras [5], qui en a donné tous les détails dans sa thèse de doctorat en pharmacie.

On peut supposer, à priori, que l'eau hyperthermale de Dax est dépourvue d'action sur la glycémie du lapin normal; mais aucun travail, à notre connaissance, n'apporte la démonstration de ce fait. Aussi avons-nous injecté à 4 animaux 10 cm^3 de cette eau minérale. Les résultats, inscrits au tableau 16, montrent de très légères fluctuations; ils nous permettent de conclure que l'eau oli-

TABLEAU 16.

N° de l'animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal (en grammes)	Age de l'eau	Glycémie (en grammes pour 1.000)								
				Avant l'injection	Au moment de l'injection	Après l'injection						
						15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'
			h. m.									
169	♀♀♂	1.900	21 15	1,09	1,095	1,08	1,12	1,14	1,08	-	1,11	—
170	♀♀♂	2.435	21 15	1,10	1,08	1,12	1,08	1,08	1,10	1,07	1,065	1,075
171	♂	1.985	34 30	1,15	1,17	1,19	1,17	1,19	1,16	1,21	1,17	1,19
172	♂	2.455	22 15	1,03	1,01	1,05	1,06	1,03	1,06	1,08	1,05	1,03

gométallique de Dax ne possède aucune influence hypo ou hyperglycémiante.

1re Série. — L'injection d'eau minérale précède de 15 minutes celle du chlorhydrate de morphine.

Le premier lapin (n° 126) reçut 0 g. 335 de chlorhydrate de morphine par kilogramme, dose mortelle normale. Cet animal ayant survécu, il fallait admettre que l'eau de Dax protège l'organisme contre le poison; il convenait dès lors d'augmenter les quantités de morphine injectées jusqu'au moment où elles deviendraient mortelles pour un groupe de 4 animaux. Cette augmentation se fit d'abord par demi-centigrammes (nos 127 à 139); puis, devant la résistance marquée par les animaux, par centigrammes (nos 140 à 145). Les phénomènes convulsifs et tétanisants que présentent les lapins au cours de l'intoxication massive devinrent alors très importants, et la progression se fit de nouveau par demi-centigrammes (nos 146 à 151). Enfin 4 lapins ont succombé après injection de 0 g. 41 de chlorhydrate de morphine par kilogramme.

Ces divers résultats sont consignés dans le tableau 17.

Les variations de la glycémie ont suivi les règles habituelles à deux exceptions près sur 26 animaux mis en expérience, les nos 136 et 142, qui n'ont pas présenté dans le temps habituel la décroissance de l'hyperglycémie caractéristique des animaux qui doivent survivre.

Nous n'avons pas cru devoir retenir le résultat du n° 131 : cet animal a reçu une eau d'un âge plus avancé (41 h. 30) que celui des ampoules ayant servi pour les autres lapins traités avec la même dose de toxique.

TABLEAU 17.

Dose de chlor. de morphine injectée par kg. d'animal	N° de l'animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal (en grammes)	Age de l'eau	Glycémie (en grammes pour 1.000)									Observations
					Avant les injections	Au moment de l'inj. d'eau min	Au moment de l'inject. toxique	Après les injections						
								15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'
g.				h. m.										
0,335	126	♂	2.060	22 45	1,26	1,31	1,43	1,69	2,20	2,55	2,71	2.79	2,71	2,63	
0,34	127	♀	2.150	29 50	1,14	1,27	1,30	—	1,73	2,03	—	2,14	2,48	2,06	
0,345	128	♀	2.210	22 15	1,08	1,10	1,18	1,24	1,46	1,41	1,53	1,75	2,20	2,70	Mort au bout de 3 h.
	129	♀	1.945	21 30	1,08	1,04	1,15	1,25	1,38	1,55	1,77	1,93	2,17	2,31	Mort au bout de 2 h. 45'
	130	♀	2.396	27 45	1,06	1,14	1,21	1,55	1,75	1,96	2,47	2,92	—	—	Mort au bout de 1 h. 30'
	131	♀	2.155	41 30	1,00	1,12	1,23	1,53	2,10	2,67	2,77	2,82	2,86	3,13	Mort au bout de 1 h. 55'
	132	♀	1.770	23 40	1,06	1,17	1,305	1,38	1,775	1,78	2,21	2,71	2,85	2,59	
0,35	133	♂	1.865	16 45	1,27	1,245	1,235	1,65	2,37	2,99	3,17	3,42	—	—	Mort au bout de 1 h. 25'
	134	♂	2.030	22 »	1,14	1,07	1,05	1,34	1,49	1,72	2,11	2,48	2,56	2,89	Mort au bout de 2 h. 45'
	135	♂	2.170	18 45	1,14	1,06	1,05	1,29	1,32	1,45	1,47	1,60	1,49	—	
0,355	136	♂	2.360	23 30	1,29	1,37	1,42	1,48	1,57	1,61	1,78	1,89	2,06	2,12	
0,36	137	♂	1.855	16 30	1,19	1,385	1,44	1,53	2,05	2,13	2,28	—	2,80	2,93	Mort au bout de 4 h.
	138	♀	1.770	16 »	0,86	0,84	0,85	0,90	1,00	1,26	1,39	1,60	1,80	2,12	Mort au bout de 6 h.
	139	♀	1.600	21 30	1,07	1,14	1,23	1,45	1,71	2,15	2,47	2,49	—	—	
0,37	140	♀	1.620	21 30	1,33	1,25	1,37	1,51	1,89	2,32	—	2,62	—	2,56	
0,38	141	♂	2.170	21 30	1,21	1,24	1,52	1,60	2,13	2,17	2,20	2,25	2,22	2,16	
0,39	142	♀	1.775	16 35	1,11	1,17	1,15	—	1,17	1,17	1,29	1,51	1,57	1,65	
0,40	143	♂	2.030	21 35	1,08	1,29	1,30	1,60	—	2,32	2,60	2,84	—	—	Mort au bout de 2 h. 20'
	144	♀	2.030	16 30	0,73	1,11	1,19	1,55	2,015	2,15	2,24	2,345	2,52	—	Mort au bout de 4 h.30'
	145	♂	2.015	5 30	0,99	0,94	1,05	1,08	1,665	1,765	1,935	2,42	2,155	1,86	
0,405	146	♀	1.466	15 45	1,13	1,09	1,12	1,17	1,385	—	1,695	1,98	1,64	1,51	Mort au bout de 2 h. 45'
	147	♂	1.670	16 25	1,065	1,10	1,155	1,34	1,585	1,845	2,345	2,47	2,46	2,46	
0,41	148	♀	2.145	20 15	1,10	1,25	1,22	1,37	1,66	1,77	2,01	2,19	—	—	Mort au bout de 1 h. 40'
	149	♂	1.900	32 »	1,02	1,11	1,48	1,56	1,88	2,26	2,44	2,94	—	—	Mort au bout de 2 h. 35'
	150	♀	1.335	16 »	1,23	1,48	1,24	1,25	1,38	1,81	1,94	2,04	2,37	2,47	Mort au bout de 3 h. 55'
	151	♂	1.880	21 »	1,12	1,23	1,29	1,70	—	2,03	2,47	—	—	—	Mort au bout de 1 h. 10'

Dans les conditions de l'expérience, l'eau hyperthermale de Dax possède un pouvoir *anagotoxique* bien caractérisé, puisqu'elle élève la dose mortelle de chlorhydrate de morphine à 0 g. 41 par kilogramme.

2e Série. — Les injections d'eau minérale et de toxique sont faites simultanément.

Les deux injections auraient pu être faites au même point, avec la même seringue : l'eau de Dax ne précipite pas la morphine Cependant, pour rester dans des conditions exactement comparables à celles indiquées pour l'eau de Vichy, pour nous mettre également à l'abri de tout phénomène suspect d'antidotisme, nous avons préféré opérer séparément en injectant les deux liquides de part et d'autre de la colonne vertébrale.

Les injections, commencées à la dose de 0 g. 335, ont été augmentées progressivement, comme le montre le tableau 18, jusqu'à 0 g. 40.

TABLEAU 18.

Dose de chlor. de morphine injectée par kg. d'animal	N° de l'animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal (en grammes)	Age de l'eau	Glycémie (en grammes pour 1.000)								Observations
					Avant les injections	Au moment des injections	Après les injections						
							15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	
g.				h. m.										
0,335	152		2 070	21 »	1,96	-	—	—	—	—	—	—	—	Mort au bout de 3 h. 15
	153		2.020	21 40	2,09	-	-	—	—	—	—	—	—	Mort au bout de 2 h. 55
	154		2.170	23 »	1,19	1,365	1,84	2,32	2,27	2,94	3,035	3,09	2,97	
0,36	155		2.130	16 15	1,10	1,15	1,12	1,10	1,81	2,02	2,33	3,06	3,15	Mort au bout de 6 h. 35
0,38	156		1 600	22 »	1,15	1,29	1,32	1,58	1,85	2,43	2,40	2,65	2,57	
0,39	157		1.800	16 20	1,18	1,295	1,33	1,36	1,37	1 50	1,84	2 01	2,23	Mort au bout de 5 h. 55
	158		2 060	21 30	1,105	1,13	1,35	1,96	2,04	2,05	1,94	2,23	1,905	
0,395	159		1 990	3 45	1,085	1,17	1,295	1,64	1,82	2,25	2,27	2,57	2,47	
0,40	160		2.260	20 45	1,24	1,38	1,39	1,39	1,445	1,525	1,58	1,66	1,90	Mort au bout de 2 h. 5
	161		2 140	21 45	1,035	1,225	1,465	1,525	1,73	2,06	2,23	2,39	2,65	Mort au bout de 2 h. 25
	162		2.120	20 30	1,10	1,44	1,89	1,95	2,04	2,12	2,17	2,09	2,19	Mort au bout de 2 h. 35
	163		1.830	16 20	1,00	1,10	1,22	1,39	1,80	1,75	2,15	2,33	2,91	Mort au bout de 3 h. 40

La glycémie a varié chez tous ces animaux de façon très régulière. L'eau de Dax s'est montrée capable d'un pouvoir *anagotoxique* à peine inférieur à celui observé dans la 1re série d'expériences : la dose mortelle du sel de morphine est ici de 0 g. 40 par kilogramme.

3e Série. — L'injection d'eau minérale est faite 15 minutes après celle du poison.

Dans ce cas, 4 lapins ont succombé en présence de la dose mortelle normale de 0 g. 335. Nous avons alors recherché si, dans ces conditions, l'eau de Dax ne serait pas agotoxique : un lapin (n° 168) a reçu 0 g. 33 de toxique par kilogramme. Les résultats portés au tableau 19 montrent qu'il a survécu.

TABLEAU 19.

Dose de chlor. de morphine injectée par kg. d'animal	N° de l'animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal (en grammes)	Age de l'eau	Glycémie (en grammes pour 1.000)									Observations
					Avant les injections	Au moment de l'inject. toxique	Au moment de l'injection d'eau min.	Après les injections						
								15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	
g.				h. m											
0,335	164		1.930	13 45	1,16	1,37	1,46	1,42	1,70	1,83	1,95	2,19	2,52	2,72	Mort au bout de 3 h. 50'
	165		1.990	4 30	1,01	1,06	1,28	1,47	1,67	1,76	1,98	2,21	2,35	2,53	Mort au bout de 4 h. 30'
	166		2.090	20 30	1,09	1,15	1,49	1,63	1,57	1,89	2,09	2,27	2,46	—	Mort au bout de 2 h. 20'
	167		1.930	21 45	1,09	1,44	1,59	1,74	2,05	2,14	2,37	2,36	2,63	2,60	Mort au bout de 2 h. 15'
0,33	168		2.000	16 30	1,08	1,145	1,32	1,36	1,575	1,81	1,81	1,90	1,845	1,75	

Ici encore, la fidélité du test glycémique a été absolue. Mais nous devons conclure que l'eau hyperthermale de Dax est *dépourvue de toute action* sur la toxicité de la morphine lorsqu'elle est injectée après le poison.

*
* *

Il ressort de ces données qu'à l'encontre de l'affirmation de Perrin et Cuénot une eau oligométallique peut posséder un pouvoir anagotoxique. Mais, en raison du silence de ces auteurs, on ne peut savoir si, dans leurs expériences, ils ont utilisé des eaux prélevées récemment ou embouteillées depuis longtemps. Il apparaissait donc comme possible que cette propriété leur ait été masquée par l'emploi d'eaux vieillies. Deux faits venaient par ailleurs corroborer pour nous cette opinion : le lapin n° 131, qui avait reçu de l'eau âgée de 41 h. 30, était mort avec une dose relativement peu élevée (0 g. 345) de toxique; un autre animal avait succombé avec 0 g. 335 de produit après avoir reçu, pour une cause fortuite, une eau âgée de 72 h. 30, et nous n'avions pas cru devoir poursuivre dans ce cas les déterminations. Il venait alors à l'esprit l'idée que l'eau de Dax pouvait peut-être manifester suivant son âge une action très différente, au moins en intensité.

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons institué une nouvelle série d'expériences dans lesquelles l'eau minérale était injectée 15 minutes avant le toxique. Seul l'âge de l'eau variait. Tenant compte des délais d'expédition et de transport, nous avons utilisé des eaux âgées d'environ 24, 32, 40, 48 et 72 heures.

L'ensemble des résultats, qui montre des variations régulières de la glycémie, est groupé dans le tableau 20.

De l'examen de ce tableau il ressort que la dose mortelle de chlorhydrate de morphine par kilogramme d'animal est de :

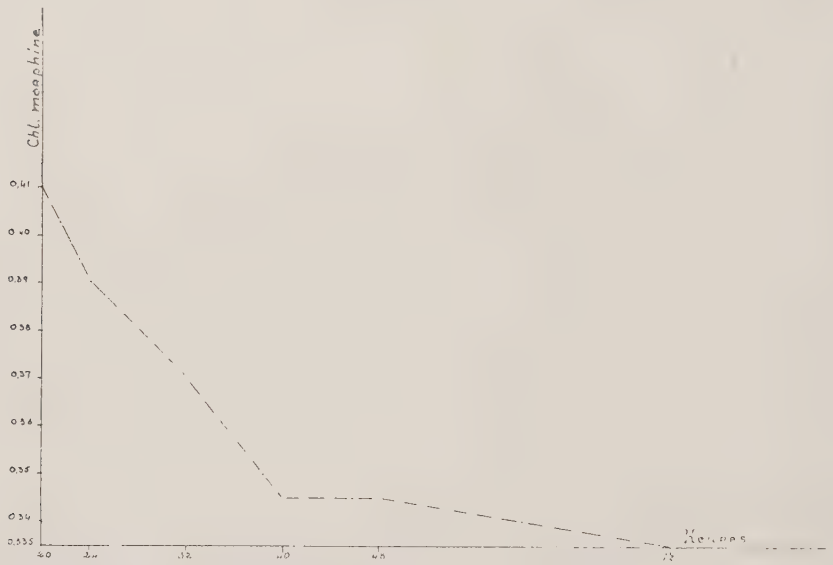
0 g. 390, pour une eau âgée d'environ 24 heures;
0 g. 370, pour une eau âgée d'environ 32 heures;
0 g. 345, pour une eau âgée d'environ 40 heures;
0 g. 345, pour une eau âgée d'environ 48 heures;
0 g. 335, pour une eau âgée d'environ 72 heures.

Les résultats terminaux donnés au tableau 17 peuvent être rapportés à une eau âgée d'environ 20 heures. Il nous est permis de condenser ces résultats sur le graphique suivant, où les âges des

TABLEAU 20.

Dose de chlor. de morphine injectée par kg. d'animal	N° de l'animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal (en grammes)	Age de l'eau	Glycémie (en grammes pour 1.000)										Observations
					Avant l'injection	Au moment de l'inj. d'eau min.	Au moment de l'inject. toxique	Après les injections							
								15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	
gr.				h. m.											
0,38	173	♀	2.300	23 45	1,13	1,19	1,35	1,58	1,88	2,26	2,57	2,61	2,54	2,40	
0,28	174	♂♀	2.030	24 40	1,10	1,12	1,26	1,45	1,56	1,72	1,94	2,15	2,43	2,53	Mort au bout de 2 h. 50'
	175	♂♀	2.550	25 10	1,02	1,02	1,11	1,23	1,19	1,30	1,50	1,08	1,68	1,64	
0,39	176	♂	2.120	23 45	1,15	1,13	1,26	1,72	2,17	2,39	3,24	3,53	3,42	3,71	Mort au bout de 2 h. 55'
	177	♂♀♂♀	2.620	25 »	0,94	0,98	1,12	1,26	1,37	1,39	1,55	1,95	2,09	2,41	Mort au bout de 3 h. 50'
	178	♂♀	2.175	23 45	1,21	1,23	1,34	1,75	1,84	1,90	1,79	1,71	1,70	1,73	Mort au bout de 2 h. 45'
	179	♀♂♀	2.160	25 »	1,07	1,05	1,23	1,37	—	—	—	—	—	—	Mort au bout de 3 h. 15'
0,36	180	♂♀	1.800	32 »	1,03	1,05	1,05	1,13	1,53	1,62	2,03	2,28	—	—	Mort au bout de 1 h. 55'
	181	♂♀	1.890	31 45	1,19	1,21	1,39	1,53	1,66	1,78	2,06	2,18	2,16	2,16	
0,365	182	♀	1.740	32 »	1,05	1,09	1,21	1,43	1,61	1,84	2,02	2,31	2,48	—	Mort au bout de 2 h. 26'
	183	♀	1.915	32 »	0,95	0,95	1,12	1,25	1,39	1,52	1,76	2,02	2,04	2,01	
0,37	184	♀♂	1.930	32 »	1,02	1,04	1,14	1,31	1,52	1,36	1,80	2,01	—	—	Mort au bout de 2 h. 10'
	185	♀♀♀♂	1.650	32 »	0,91	1,00	1,12	1,35	1,52	1,43	1,66	1,89	2,02	2,28	Mort au bout de 2 h. 15'
	186	♀♀♀	1.930	32 »	0,96	0,98	—	1,27	1,63	1,93	2,11	2,07	2,35	—	Mort au bout de 2 h. 10'
	187	♀	1.850	32 »	1,22	1,26	1,45	1,58	1,67	1,87	1,83	2,04	2,28	2,49	Mort au bout de 2 h. 20'
0,335	188	♀	2.325	40 »	1,25	1,27	1,36	1,79	1,94	1,79	1,70	1,69	1,70	1,70	
0,34	189	♂♀	1.700	39 45	1,08	1,12	1,31	1,49	1,54	1,61	1,75	1,89	1,84	2,11	Mort au bout de 3 h. 30'
	190	♂♀♂♀	2.150	39 45	1,10	1,13	1,24	1,43	1,69	1,90	1,99	2,07	2,24	2,34	Mort au bout de 2 h. 40'
	191	♀♀♂	2.030	40 15	1,02	1,04	1,12	1,20	1,48	1,70	1,91	2,16	2,40	2,24	Mort au bout de 2 h. 35'
	192	♀♂♀	2.110	40 »	1,10	1,19	1,24	1,24	1,68	2,23	2,10	1,98	2,35	2,10	
0,345	134	♂♀	2.155	41 30	1,09	1,12	1,23	1,53	2,10	2,67	2,77	2,82	2,86	3,13	Mort au bout de 1 h. 55'
	193	♂♀♂♀	1.750	39 30	1,08	1,13	1,205	1,36	1,44	1,76	—	—	—	—	Mort au bout de 1 h. 55'
	194	♀♂♀♂	1.750	39 30	1,15	1,23	1,41	1,57	1,71	1,76	1,87	1,86	1,94	—	Mort au bout de 2 h. 35'
	195	♀♂♀♂	2.130	41 »	1,22	1,22	1,31	1,44	1,60	1,63	1,78	—	2,21	2,35	Mort au bout de 1 h. 50'
0,333	196	♂♀	2.140	50 30	1,11	1,15	1,38	1,65	1,73	1,86	1,75	1,74	1,83	1,94	Mort au bout de 3 h. 35'
	197	♂♀♀♀	2.480	48 »	1,05	1,06	1,31	1,49	1,94	2,21	2,04	—	2,13	2,15	Mort au bout de 3 h. 30'
	198	♂♂♀♀	2.490	48 15	0,99	1,02	1,19	1,33	1,33	1,66	1,77	1,86	1,93	2,01	Mort au bout de 2 h. 10'
	199	♂♀♂♀	2.120	48 »	1,22	1,31	1,36	1,35	1,31	1,65	1,71	1,41	1,42	—	
0,31	200	♂♂♀♂	1.710	48 30	1,01	1,03	1,19	1,38	1,62	1,85	2,03	2,21	2,15	2,26	Mort au bout de 2 h. 10'
	201	♂♀♀♂	1.790	49 15	0,80	0,84	1,00	1,19	1,30	1,31	1,51	1,72	2,01	—	Mort au bout de 1 h. 55'
	202	♀♂♀♂	1.800	49 15	1,23	1,26	1,39	1,51	1,60	1,76	2,07	2,25	2,29	2,29	Mort au bout de 3 h. 10'
	203	♀♀♂♀	1.870	48 »	1,14	1,15	1,31	1,47	1,78	2,05	2,28	2,35	2,47	2,38	
0,345	204	♂♀	2.110	48 »	1,04	1,05	1,12	1,30	1,35	1,84	2,04	2,25	—	—	Mort au bout de 1 h. 20'
	205	♂♀♂♀	1.670	47 45	1,03	1,05	1,15	1,28	1,26	1,54	1,74	1,99	2,28	2,42	Mort au bout de 3 h. 15'
	206	♂♀	1.960	48 »	1,13	1,15	1,15	1,18	1,21	1,32	1,46	1,49	1,55	1,60	Mort au bout de 2 h. 35'
	207	♀♂♀	1.830	48 »	1,22	1,24	1,40	1,53	1,73	1,85	2,00	2,28	2,40	—	Mort au bout de 3 h. 10'
0,335	208	♂♂♂	1.710	72 30	1,24	1,25	1,45	1,86	1,86	1,91	2,04	2,28	2,70	2,95	Mort au bout de 2 h. 35'
	209	♂♀♂	1.920	70 5	1,105	1,12	1,35	1,625	2,11	2,21	2,28	2,38	2,37	—	Mort au bout de 2 h. 55'
	210	♂♀♂	1.810	71 »	0,98	1,00	1,13	1,26	1,26	1,45	1,65	1,78	2,11	2,25	Mort au bout de 3 h. 5'
	211	♂♂♀	1.930	72 »	0,97	1,00	1,10	1,32	1,50	1,64	1,78	1,99	2,23	2,42	Mort au bout de 3 h. 45'

eaux sont portés en abscisses et les doses mortelles de chlorhydrate de morphine en ordonnées.



Il est dès lors facile de constater que le pouvoir anagotoxique de l'eau hyperthermale oligométallique de Dax diminue très rapidement pendant les quarante premières heures, plus lentement ensuite, et disparaît complètement à la soixante-douzième heure. Cette labilité permet d'expliquer que Perrin et Cuénot n'aient pu observer ce pouvoir avec des eaux oligométalliques s'ils n'ont pas opéré dans des conditions suffisamment favorables. Elle concorde avec les phénomènes reconnus par Billard pour les eaux de Châtel-Guyon, qui « *doivent être embouteillées d'une manière parfaite afin que leurs qualités anagotoxiques ne deviennent pas agotoxiques* » [10].

*
* *

La diminution rapide du pouvoir anagotoxique dans les premières heures après l'arrivée de l'eau au laboratoire rendait regrettable que son étude n'ait pu se faire avec de l'eau âgée de moins de 20 heures. Pour remédier à cette lacune due aux difficultés de réception des colis et aux délais nécessaires, nous avons effectué quelques recherches dans la station elle-même, avec le concours de M. Umbricht, pharmacien à Dax. Dans ces expériences, l'eau fut injectée 15 minutes avant le poison, comme dans l'étude pré-

cédente, qu'elles étaient destinées à continuer. Les résultats obtenus, moins complets que ceux consignés ci-dessus en raison des difficultés inhérentes à de telles études en dehors du laboratoire, sont consignés dans le tableau 21.

Le test glycémique a été normal pour tous les animaux examinés.

Avec l'eau âgée de 15 heures, nous avons enregistré une seule survie de 5 lapins traités à la dose de 0 g. 40.

Pour l'eau âgée de 10 heures, la dose mortelle semble être toujours de 0 g. 41 par kilogramme : 3 lapins (n^{os} 219, 220 et 221) ont succombé.

Avec l'eau âgée de 5 heures, la dose léthale est plus élevée. Le lapin n° 224 a survécu à l'injection de 0 g. 41 de toxique; par contre, le n° 225 est mort avec une dose de 0 g. 42.

TABLEAU 21.

Dose de chlor. de morphine injectée par kg. d'animal	N° de l'animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal (en grammes)	Age de l'eau	Glycémie (en grammes pour 1.000)									Observations
					Avant l'injection	Au moment de l'inj. d'eau min.	Au moment de l'inject. toxique	Après les injections						
								15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	
g.				h. m.											
0,40	212	♂	2.500	15 0	1,39	1,30	1,69	1,993	1,74	2,05	2,17	2,32	2,40	2,48	Mort au bout de 2 h. 10'
	213	♂	2.600		0,92	0,90	0,94	0,99	1,39	1,76	2,03	2,15	2,23	2,27	Mort au bout de 2 h. 40'
	214	♂	2.300		0,87	0,93	1,205	1,84	1,66	1,69	1,85	1,92	—	2,10	Mort au bout de 2 h. 15'
	215	♂	2.400		1,14	1,09	1,17	1,45	1,47	1,56	1,63	1,78	1,93	—	Mort au bout de 2 h.
	216	♂	2.000		0,92	1,00	1,02	1,17	1,36	1,87	2,12	1,68	1,70	1,53	
0,40	217	♂	2.000	10 0	1,00	0,97	1,06	1,12	1,52	1,63	1,92	2,22	2,04	1,98	
0,405	218	♂	1.950		1,20	1,18	1,18	1,18	1,55	1,88	1,71	1,91	1,93	1,75	
0,41	219	♂	1.730		0,77	0,81	0,94	1,23	1,62	1,70	1,93	—	2,27	—	Mort au bout de 3 h. 15'
	220	♂	2.060		0,98	1,04	1,01	1,58	—	—	1,81	—	—	—	Mort au bout de 2 h. 45'
	221	♂	1.800		1,13	1,12	1,17	1,23	1,56	—	—	—	—	—	Mort au bout de 3 h. 30'
0,40	222	♂	2.100	5 0	1,22	1,20	1,24	1,503	1,585	1,61	2,14	2,07	2,18	2,19	Mort au bout de 2 h. 40'
	223	♂	2.400		1,035	1,305	1,155	1,17	1,96	2,04	1,94	1,66	—	—	
0,41	224	♂	2.600		1,01	1,08	1,10	1,17	1,53	1,59	1,48	1,33	—	—	
0,42	225	♂	2.210		0,92	0,90	0,98	1,07	1,89	1,68	2,09	—	—	—	Mort au bout de 4 h. 20'
0,41	226	♂	2.100	0 5	0,92	0,98	0,96	1,17	1,72	1,89	2,08	1,97	2,03	—	Mort au bout de 1 h. 55'
	227	♂	2.120		1,08	1,05	1,10	1,17	1,56	1,81	2,10	1,67	1,51	—	
0,42	228	♂	2.360		0,92	0,92	0,96	1,23	2,12	2,17	2,52	—	2,67	—	Mort au bout de 2 h. 35'
	229	♂	1.940		1,03	1,00	1,07	1,73	1,65	1,86	1,87	1,93	—	—	Mort au bout de 2 h. 10'
0,41	230	♂	1.700	0 3	0,89	1,03	1,07	1,47	1,83	1,77	2,36	2,30	2,82	—	Mort au bout de 2 h.
0,42	231	♂	3.120		1,12	1,07	1,12	1,38	1,77	1,92	1,97	—	—	—	Mort au bout de 4 h.

Nous avons alors tenté d'opérer dans des temps beaucoup plus courts :

— une eau âgée de 5 minutes a protégé le lapin 227 en présence de 0 g. 41 de sel de morphine, et 2 animaux (n^{os} 228 et 229) ont succombé avec une injection de 0 g. 42;

— une eau âgée de 3 minutes a tué le lapin 230 en présence de 0 g. 41 de poison et le n° 231 avec 0 g. 42.

Nous pensons, après ces essais, que l'eau hyperthermale de Dax, utilisée au griffon, protège le lapin contre une dose voisine de 0 g. 42 par kilogramme. Le pouvoir anagotoxique varierait très faiblement dans les vingt premières heures, lorsque le prélèvement est fait dans des conditions convenables.

Considérons maintenant la composition chimique de l'eau du *Splendid*. Sa constitution a été donnée par Barthe [4] en 1931. L'analyse a été reprise par Pouchet [119], qui, dans son rapport présenté devant l'Académie de médecine le 24 décembre 1935, trouva utile de donner les résultats indiqués ci-après et obtenus avec trois prélèvements différents :

	1934	Juin 1935	Octobre 1935
pH	7,05	7,50	6,95
Résistivité	817	786	746,7
Résidu sec à 180°	0,871	0,925	1,005
Chlore des chlorures	0,179	0,183	0,183
SO_4 des sulfates	0,329	0,387	0,380
Sesquioxydes $(Al,Fe)_2O_3$	traces	0,018	»
Manganèse	»	0,00002	»
Calcium	0,170	0,126	0,121
Magnésium	0,034	0,034	»
Sodium et Potassium	0,049	0,071	»
Silice	0,023	0,0344	»

Les travaux de H. Delfour [56] devaient montrer par la suite que les variations de la minéralisation du *Splendid* sont fonction des crues de l'Adour, pendant lesquelles sa valeur globale augmente, et que ce phénomène est dû à une élévation considérable du taux des chlorures.

Il était utile de connaître si ces fluctuations avaient une répercussion sur le pouvoir anagotoxique de la source. Dans ce but, diverses déterminations furent effectuées au cours des essais précédents : elles ont porté sur la température de l'eau, sa résistivité (mesurée à l'aide de l'auditohmètre de Chauvin-Arnoux), son pH (recherché par la méthode colorimétrique, seule applicable dans nos conditions d'expérience). Leur relevé figure dans le tableau 22, où elles sont rapportées au numéro des animaux soumis à l'épreuve.

TABLEAU 22.

Numéro de l'animal	Température de l'eau en degrés cent.	Résistivité de l'eau en ohms	pH de l'eau
212	51°	573	7,3
213	49°	567	7,3
214	48°5	589	7,3
215	48°5	608	7,3
216	51°	496	7,2
217	49°	654	7,3
218	49°	654	7,3
219	49°	598	7,2
220	48°	568	7,2
221	48°	584	7,2
222	48°9	530	7,0
223	49°	551	7,2
224	49°	556	7,2
225	50°	537	7,1
226	51°	615	7,2
227	50°	560	7,1
228	50°	542	7,1
229	49°	550	7,0
230	51°	599	7,0
231	51°	54?	7,4

Ces déterminations nous montrent que, pour une eau de même âge et pour une dose égale de morphine injectées, le pouvoir anagotoxique ne suit pas les variations du pH et de la résistivité : c'est ainsi que le n° 222 succombe et le n° 223 survit, alors que ces deux facteurs s'élèvent; au contraire, le n° 226 succombe et le n° 227 survit, tandis qu'ils diminuent. Dans ces deux cas, les variations de la toxicité varient en sens inverse. On peut voir là une preuve nouvelle de l'indépendance du pouvoir anagotoxique à l'égard de la concentration moléculaire de l'eau. Le fait montre également que le pH est sans influence sur cette propriété des eaux minérales.

*
* *

TABLEAU 23.

Dose de chlor. de morphine injectée par kg. d'animal	N° de l'animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal (en grammes)	Age de l'eau	Glycémie (en grammes pour 1.000)									Observations
					Avant l'injection	Au moment de l'inject. d'eau	Au moment de l'inject. toxique	Après les injections						
								15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'
g.				min.										
0,40	449	♀	2.910	15	1,19	1,10	1,14	1,32	1,48	1,83	1,98	--	—	--	Mort au bout de 2 h. 45'
	450	♂	2.850	15	0,78	0,87	0,82	1,40	1,47	1,63	1,91	1,38	—	—	
0,41	451	♂	1.970	20	1,03	1,03	1,07	1,18	1,35	1,47	1,88	1,97	—	—	
0,42	452	♂	1.925	15	1,15	1,17	1,203	1,56	—	1,87	—	—	—	—	Mort au bout de 3 h. 10'

Notons, pour terminer ce chapitre sur Dax, qu'un essai rapide de l'action protectrice de la source de la *Nèhe* nous a donné les résultats indiqués au tableau 23.

Les circonstances ne nous ont pas permis d'achever les déterminations en ce qui concerne cette source. Nous pouvons cependant affirmer que l'eau de la *Nèhe* possède un pouvoir anagotoxique au moins égal à celui de l'eau du *Splendid*.

CHAPITRE IV

RADIOACTIVITE ET POUVOIR ANAGOTOXIQUE

La disparition rapide du pouvoir anagotoxique de l'eau de Dax avait conduit Baspeyras [5] à poser la question d'une action possible de la radioactivité dans la genèse de ce phénomène. Perrin et Cuénot [112], comme nous l'avons déjà signalé dans notre Avant-Propos, nient absolument une telle action au cours du processus phylactique, mais ils n'apportent aucune donnée précise à l'appui de leur affirmation et ne paraissent pas avoir étudié de façon systématique l'action du radon dans les phénomènes d'ago- ou d'anagotoxie. Nous avons nous-même indiqué, avec Creyx, Baspeyras et Delmas-Marsalet [45], que l'examen du graphique de décroissance du pouvoir anagotoxique du *Splendid* montre que sa courbe de variation ne concorde en rien avec celle, bien connue, de la radioactivité; tout au plus peut-on observer, dans le cas de l'eau de Dax, que son pouvoir protecteur disparaît dans le même temps où la radioactivité atteint la moitié de sa valeur initiale.

Cependant, les travaux de Lepape [53] attribuent à l'eau du *Splendid* une radioactivité égale à 8,85 millimicrocuries; ceux de l'*Institut d'Hydrologie* [85] reconnaissent une teneur en radon de 0,024 millimicrorurie pour Vichy Grande Grille et de 0,925 pour Vichy Célestins. Piéry et Milhaud [118] signalant l'affinité élective du radon pour le système nerveux, et nous trouvant placé devant une sorte de correspondance entre les pouvoirs de ces trois sources et leur radioactivité, nous avons été conduit à envisager l'existence possible d'un seuil radioactif au-delà duquel on observerait l'anagotoxie, en deçà duquel existerait l'agotoxie.

Pour vérifier le bien-fondé de cette hypothèse (qui devait d'ailleurs être infirmée sur plusieurs points, comme le montrera la suite de ce chapitre), nous avons institué, avec l'aide de M. Rigal, qui en donnera tous les détails dans sa thèse de doctorat en pharmacie, une série d'expériences qui n'a pas demandé

moins de 87 animaux. Ceux-ci recevaient en injections sous-cutanées, de part et d'autre de la colonne vertébrale, 10 cm^3 d'une eau radioactivée artificiellement et, 15 minutes plus tard, 10 cm^3 d'une solution de chlorhydrate de morphine de dose variable.

L'eau radioactive est obtenue par contact d'une capsule de bromure de radium placée dans un récipient clos rempli d'eau distillée ordinaire. Après agitation, la radioactivité est titrée par le procédé d'extraction au moyen de la chaleur (procédé classique en hydrologie), à l'aide d'un électroscope de Chèneveau-Laborde étalonné au Collège de France sous le contrôle de MM. Lepape et Geslin. Nous nous sommes assuré, en premier lieu, par des mesures successives, qu'une eau préparée dans de telles conditions répond bien aux lois qui régissent l'évolution du radon. Nous avons ensuite utilisé successivement des eaux titrées à 15, 10, 7,5, 5, 3, 1, 0,5 et 0,05 millimicrocuries.

Les résultats concernant les eaux radioactivées à 15, 10, 7,5 et 5 millimicrocuries sont groupés dans le tableau 24; ceux obtenus avec les eaux dosées à 3, 1, 0,5 et 0,05 millimicrocuries figurent dans le tableau 25.

Eau radioactivée à 15 millimicrocuries. — Le lapin n° 232 a succombé avec 0 g. 395 de chlorhydrate de morphine par kilogramme; un autre (n° 233) a résisté à la même dose, ainsi que le suivant (n° 234), avec une dose de 0 g. 40 de produit. Par contre, 4 animaux (n^{os} 235, 236, 237 et 238) sont morts plus ou moins rapidement en présence de 0 g. 41 de poison.

Eau radioactivée à 10 millimicrocuries. — Pour garder un ordre logique dans l'exposé de nos résultats, nous avons inscrit cette eau à sa place normale dans la gamme des radioactivités étudiées; mais, en réalité, c'est avec elle qu'ont été conduites nos premières expériences. Aussi avons-nous débuté pour elle, avec la dose de 0 g. 335 de toxique par kilogramme d'animal. Le lapin n° 239 ayant survécu, nous avons augmenté les doses de poison par centigramme jusqu'à 0 g. 385, puis par demi-centigramme. Avec 0 g. 395 de sel de morphine, les 4 lapins n^{os} 251, 252, 253 et 254 ont succombé.

Eau radioactivée à 7,5 millimicrocuries. — Deux lapins ont résisté : l'un (n° 255) avec 0 g. 38 de produit toxique; l'autre (n° 257) avec 0 g. 385, tandis que l'animal n° 256 mourait en présence de cette dernière dose. Quatre lapins (n^{os} 258, 259, 260, 261) ont succombé à la dose de 0 g. 39 de chlorhydrate de morphine.

TABLEAU 24.

Dose de chlor. de morphine injectée par kg. d'animal	N° de l'animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal (en grammes)	Radioactiv. de l'eau en millimicrocuries par litre	Glycémie (en grammes pour 1.000)									Observations
					Avant l'injection	Au moment de l'inject. d'eau	Au moment de l'inject. toxique	Après les injections						
								15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	
0,395	232	♀	2.020	15	1,24	1,27	1,22	1,32	1,50	1,41	1,39	1,50	1,50	1,52	Mort dans les 12 h.
	233	♂	2.090		1,10	1,12	1,12	1,23	1,46	1,54	1,85	1,88	1,50	1,60	
0,40	234	♂	1.900		0,97	0,99	1,24	—	1,41	1,68	1,86	2,22	2,28	2,40	
0,405	235	♀	1.880		1,02	1,04	1,02	1,40	1,59	1,72	1,75	1,82	2,17	1,80	Mort dans les 12 h.
	236	♂	2.065		1,10	1,12	1,20	1,32	1,55	2,28	—	—	2,25	2,30	Mort au bout de 3 h.
	237	♂	1.950		1,15	1,15	1,20	—	1,25	1,58	1,45	1,75	2,05	—	Mort au bout de 1 h. 30'
	238	♂	1.950		1,19	1,22	1,32	1,38	—	2,04	2,13	2,47	2,51	2,57	Mort dans les 12 h.
0,335	239	♂	2.040	10	1,14	1,16	1,50	1,38	1,82	2,12	2,25	2,40	2,25	2,18	
0,345	240	♂	2.270		1,08	1,05	1,15	1,38	1,58	1,69	1,66	2,01	1,78	1,65	
0,355	241	♀	2.310		0,95	0,94	1 01	1,24	1,27	1,31	1,40	1,39	1,47	1,28	
0,365	242	♀	2.050		1,03	1,14	1,17	1,53	1,72	—	—	—	—	—	Mort au bout de 45 min.
	243	♀	1.900		1,17	1,22	1,47	1,81	2,37	2,50	2,50	2,70	2,86	—	
0,375	244	♂	1.950		1,17	1,15	1,22	1,14	1,17	1,24	1,49	1,53	1,54	1,58	Mort au bout de 2 h. 15'
	245	♂	2.240		0,87	0,95	1,07	1,15	1,19	1,76	2,10	2,20	2,35	—	Mort au bout de 3 h.
	246	♀	2.130		1,05	1,10	1,09	1,58	1,68	-	- -	—	1,98	2,05	
0,385	247	♀	2.340		1,03	1,03	1,03	1,09	1,21	1,38	1,49	1,49	1,47	1,44	Mort au bout de 6 h.
	248	♂	2.120		1,07	1,19	1,36	1,17	1,72	—	1,92	—	1,95	1,85	Mort au bout de 3 h. 10'
	249	♀	1.630		1,22	1,31	1,31	1 31	1,40		—	1,65	1,92	1,78	
0,39	250	♀	3.100		1,22	1,26	1,26	1,74	2,52	2,82	2,98	3,41	2,92	2,74	
0,395	251	♀	2.250		1,28	1,31	1,44	1,63	2,03	2,22	2,31	2,37	2,30	2,42	Mort au bout de 3 h. 15'
	252	♀	1.830		0,69	0,76	0,78	0,85	0,87	1,05	—	—	- -	—	Mort au bout de 1 h. 30'
	253	♀	1.930		0,88	0,88	0,87	1,15	1,20	1,52	1,50	—	—	—	Mort au bout de 1 h. 30'
	254	♂	1.920		0,70	0,70	0,74	0,81	0,84	0,88	0,88	0,97	1,06	—	Mort au bout de 1 h. 45'
0,38	255	♀	2.200	7,5	1,15	1,15	1,27	1,36	1,59	1,95	2,08	—	2,32	2,51	
0,385	256	♀	2.180		1,04	—	1,10	1,36	1,59	1,65	1,95	2,10	2,25	2,32	Mort dans les 24 h.
	257	♀	1.950		1,04	1,04	1,06	—	1,61	1,95	2,06	2,13	2,08	—	
0,39	258	♀	1.830		1,08	1,10	1,34	1,77	1,91	1,95	1,99	2,28	2,28	2,25	Mort dans les 24 h.
	259	♀	1.800		1,15	—	1,18	—	1,42	—	—	1,65	1,83	1,90	Mort au bout de 3 h.
	260	♂	1.570		1,22	—	1,24	1,39	1,63	1,55	1,77	—	-		Mort au bout de 1 h. 15'
	261	♀	1.670		1,24	1,27	1,41	2,13	2,36	2,80	2,86	2,90	3,00	-	Mort au bout de 1 h. 30'
0,335	262	♀	2.600	5	1,17	1,20	1,41	1,59	1,68	1,84	1,86	1,90	1,91	1,95	
0,34	263	♂	2.050		1,04	0,99	1,01	1,59	1,68	1,77	1,81	1,95	2,06	2,13	
0,35	264	♀	1.980		1,10	1,12	1,13	1,25	1,46	1,53	1,82	—	2,08	2,10	Mort dans les 12 h.
	265	♀	1.570		1,18	—	1,28	1,34	1,43	1,50	1,50	—	1,59	1,55	
0,335	266	♀	1.830		1,17	1,20	1,22	1,45	1,91	2,01	2,13	2,28	2,15	2,15	
0,36	267	♀	2.000		1,20	—	1,40	1,95	2,55	2,91	3,05	-	2,86	2,80	
0,365	268	♂	1.830		1,12	1,12	1,20	1,28	1,42	1,53	1,75	2,05	2,25	2,28	Mort au bout de 3 h.
	269	♀	1.940		1,05	1,01	1,10	1,25	1,82	1,42	1,53	1,65	1,75	1,78	Mort au bout de 2 h. 30'
	270	♀	2.110		1,10	—	1,25	1,12	1,65	1,98	2,05	2,28	-	2,35	Mort au bout de 3 h. 30'
	271	♀	1.960		0,99	0,99	0,97	1,24	1,32	1,68	1,73	1,84	1,95	2,04	Mort dans les 12 h.

Eau radioactivée à 5 millimicrocuries. — L'injection toxique a débuté à la dose de 0 g. 335, avec laquelle le lapin n° 262 a sur-

vécu. Nous avons ensuite augmenté les doses par demi-centigramme jusqu'à 0 g. 36. Tous les lapins ont résisté, à l'exception de l'un des deux qui avaient reçu 0 g. 35 de produit. Quatre lapins (n°s 268, 269, 270, 271) ont succombé en présence de 0 g. 365 de sel de morphine.

Eau radioactivée à 3 millimicrocuries. — Sur 3 lapins qui ont reçu 0 g. 335 de produit toxique, un seul (n° 274) a résisté. Quatre lapins (n°s 275, 276, 277, 278) ont succombé avec 0 g. 34 de poison.

Eau radioactivée à 1 millimicrocurie. — Le lapin n° 279 a survécu après l'injection de 0 g. 335 de sel morphinique. Quatre animaux (n°s 280, 281, 282, 283) sont morts en présence de 0 g. 34 de ce produit.

TABLEAU 25.

Dose de chlor. de morphine injectée par kg. d'animal	N° de l'animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal (en grammes)	Radioactiv. de l'eau en millimicrocuries par litre	Glycémie (en grammes pour 1.000)									Observations
					Avant l'injection	Au moment de l'injection d'eau	Au moment de l'injec. toxique	Après les injections						
								15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'
g.														
0,335	272	♀	1.730	3	1,17	1,17	1,14	1,64	2,30	—	—	—	—	—	Mort au bout de 45 min.
	273	♀	1.880		1,18	1,18	1,18	1,60	1,96	2,00	2,67	—	—	—	Mort au bout de 1 h. 15'
	274	♀	2.100		1,06	1,04	1,06	1,25	1,58	1,69	—	—	1,63	1,58	
0,34	275	♂	2.350		1,10	1,10	1,15	1,45	1,52	1,48	1,36	1,34	1,20	1,15	Mort au bout de 24 h.
	276	♀	1.800		1,03	1,03	1,12	1,21	1,50	1,73	—	1,74	—	1,78	Mort au bout de 3 h.
	277	♀	1.770		0,92	0,90	0,97	1,04	1,24	1,59	1,86	2,06	2,09	2,49	Mort au bout de 3 h.
	278	♂	1.850		1,15	1,20	1,20	1,34	1,55	1,68	2,08	2,11	2,13	2,29	Mort au bout de 2 h.
0,335	279	♀	2.270	1	1,27	1,31	1,41	1,45	1,50	1,39	—	1,63	1,38	1,24	
0,34	280	♂	1.570		0,97	0,92	0,88	1,06	1,15	1,25	—	—	—	—	Mort au bout de 1 h.
	281	♀	1.900		1,06	1,06	1,04	1,27	1,30	1,34	1,41	1,45	1,50	1,86	Mort au bout de 3 h.
	282	♂	2.045		1,18	1,20	1,30	1,45	1,73	1,81	1,77	1,80	2,05	2,10	Mort au bout de 1 h. 45'
	283	♀	1.900		1,10	1,15	1,15	1,25	1,30	1,45	1,63	1,88	2,10	2,25	Mort au bout de 2 h.
0,335	284	♀	1.980	0,5	1,04	1,06	1,15	1,59	1,99	2,41	—	2,84	2,75	2,70	
0,34	285	♂	1.770		1,21	1,25	1,36	1,47	1,63	1,75	1,78	1,82	1,98	2,02	Mort au bout de 3 h.
	286	♂	2.040		1,08	1,04	1,10	1,81	2,08	2,31	2,57	1,77	2,32	2,17	Mort dans les 24 h.
	287	♂	1.700		1,15	1,06	1,15	1,27	1,36	1,81	1,90	2,32	1,78	1,82	Mort dans les 24 h.
	288	♂	1.980		1,06	1,06	1,13	1,32	1,39	1,41	1,39	1,68	2,11	2,50	Mort dans les 24 h.
0,30	289	♀	1.740	0,25	1,10	—	1,15	1,19	1,22	1,15	1,41	—	1,24	1,24	
0,31	290	♀	1.745		1,02	1,04	1,10	1,15	1,55	1,59	1,66	1,82	1,68	1,32	
0,32	291	♂	1.820		1,05	1,07	1,18	1,45	1,63	1,69	1,83	—	—	—	Mort au bout de 1 h. 15'
	292	♂	1.380		1,10	1,12	1,25	—	1,58	—	—	—	—	—	Mort au bout de 1 h.
	293	♂	1.840		0,98	—	1,02	1,65	2,22	2,70	2,72	2,70	2,59	2,70	
0,33	294	♀	1.800		1,21	1,24	1,25	1,32	1,50	1,60	1,68	2,22	2,32	2,30	
0,335	295	♀	1.710		1,08	1,10	1,25	1,32	1,45	1,68	1,99	2,38	2,08	2,04	
0,34	296	♂	2.050		1,20	1,18	1,20	1,27	—	1,52	1,82	1,88	2,45	2,32	Mort dans les 24 h.
	297	♀	1.840		1,10	1,10	1,25	1,38	1,65	1,80	1,85	1,88	2,10	2,15	Mort au bout de 3 h.
	298	♀	1.950		1,30	1,32	1,50	1,91	2,04	2,86	2,90	2,96	3,08	3,08	Mort dans les 24 h.
	299	♀	1.800		1,24	1,25	1,50	1,50	1,41	1,24	1,22	1,06	1,86	—	Mort dans les 24 h.

Eau radioactivée à 0,5 millimicrocurie. — Avec 0 g. 335 de toxique, le lapin n° 284 a résisté. Quatre lapins (n^{os} 285, 286, 287, 288) ont de nouveau succombé à la dose de 0 g. 34.

Eau radioactivée à 0,05 millimicrocurie. — Connaissant la très faible radioactivité de l'eau de Vichy Grande Grille, nous avons voulu nous assurer qu'une eau ayant une très faible teneur en radon ne possédait pas une action activante sur le poison. Par suite, nous avons débuté dans ce cas avec une dose de 0 g. 30 de chlorhydrate de morphine, pour laquelle le lapin n° 289 a résisté. Les lapins n^{os} 290, 293, 294 et 295 ont également survécu avec des quantités de poison respectivement égales à 0 g. 31, 0 g. 32, 0 g. 33 et 0 g. 335, tandis que 2 autres animaux (n^{os} 291 et 292) succombaient à la dose de 0 g. 32. Quatre lapins (n^{os} 296, 297, 298, 299) sont morts après l'injection de 0 g. 34 de produit.

Nous pouvons donc affirmer que le radon possède un pouvoir *anagotoxique*, puisque la dose mortelle de chlorhydrate de morphine par kilogramme d'animal est de :

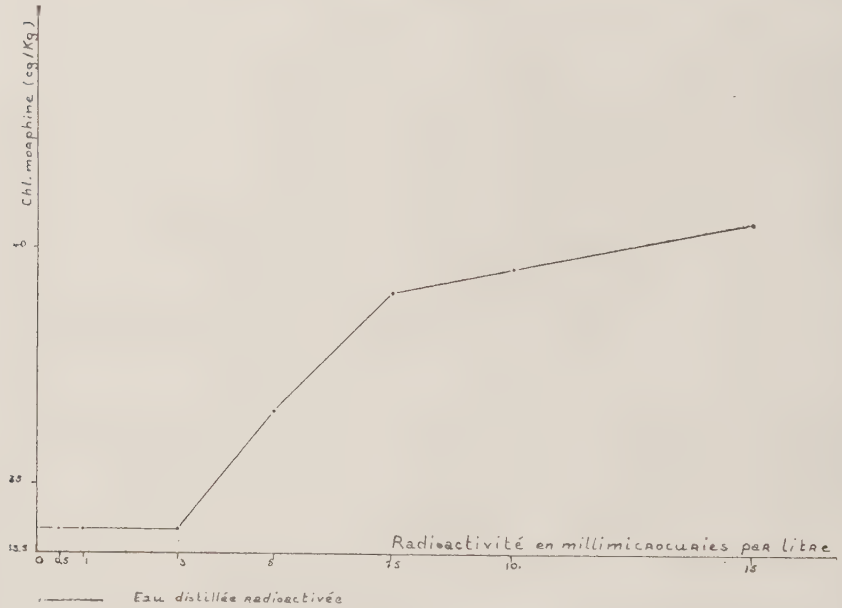
0 g. 41 pour une radioactivité de 15 millimicrocuries;
0 g. 395 pour une radioactivité de 10 millimicrocuries;
0 g. 39 pour une radioactivité de 7,5 millimicrocuries;
0 g. 365 pour une radioactivité de 5 millimicrocuries;
0 g. 34 pour une radioactivité de 3 millimicrocuries;
0 g. 34 pour une radioactivité de 1 millimicrocurie;
0 g. 34 pour une radioactivité de 0,5 millimicrocurie;
0 g. 34 pour une radioactivité de 0,05 millimicrocurie.

Il est plus commode, pour se rendre compte de ces variations, de tracer un graphique en portant les valeurs de la radioactivité en abscisses et les doses mortelles du toxique en ordonnées.

Il est ainsi facile de reconnaître que le pouvoir anagotoxique décroît lentement et presque régulièrement quand la radioactivité varie de 15 à 7,5 millimicrocuries; il diminue très rapidement ensuite pour les valeurs comprises entre 7,5 et 3 millimicrocuries. Enfin, au-dessous de 3 millimicrocuries, le pouvoir anagotoxique devient très faible et ne varie plus; mais on n'observe jamais une action agotoxique. Cette courbe permet de constater que le pouvoir anagotoxique n'est pas directement proportionnel à la quantité de radon dissoute dans l'eau.

Comme nous l'avons indiqué, la solution radioactive a été préparée avec de l'eau distillée ordinaire. Un contrôle effectué au

moyen de la réaction de Spacu, modifiée par Golse [80], montre que cette eau renferme des traces de cuivre; la teneur en ion Cu++ est de l'ordre de 1/100e de milligramme par litre. On



connaît depuis longtemps l'action catalytique du cuivre dans l'oxydation de la morphine, propriété que Denigès [57] a utilisée dans sa réaction de caractérisation de cet alcaloïde. Pour bien préciser

TABLEAU 26.

Dose de chlor. de morphine injectée par kg. l'animal	N° de l'animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal en grammes	Glycémie (en grammes pour 1.000)									Observations
				Avant l'injection	Au moment de l'injection d'eau	Au moment de l'inject. toxique	Après les injections						
							15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'
gr.													
0,325	433	♂	1.760	1,96	1,12	1,60	1,51	2,25	2,71	2,79	2,89	3,01	3,58	
0,33	434	♂	1.760	1,17	1,33	1,26	1 14	1,71	2,05	1,91	—	—	—	Mort.
	435	♀	1.765	1,37	1,13	1,16	1,77	2,40	3,02	2,23	2,02	2,06	2,44	
0,333	436	♀	1.977	1,17	1,10	1,31	1,48	1,42	1,39	1,44	1,39	—	2,07	Mort.
	437	♂♀	1.642	1,03	1,25	1,31	1,54	1,83	1,94	2,19	2,32	2,28	2.57	Mort.
	438	♂	1.940	1,20	1,24	1,24	1,16	1,68	1,77	1,68	2,18	2,00	2,54	Mort.
	439	♂	1 954	1,38	1,21	1,17	1,11	1,53	1,78	1,83	—	2,51	2,35	Mort.

l'action du radon, un contrôle des propriétés de cette eau devenait donc nécessaire. Les résultats en figurent au tableau 26.

Cette série de recherches permet de reconnaître que l'ion Cu + +, à l'état de faibles traces, possède une action protectrice vis-à-vis du sel de morphine : en effet, en sa présence, la dose mortelle du produit est de 0 g. 335 par kilogramme; l'eau bidistillée, au contraire, possède un pouvoir fortement agotoxique, comme nous l'avons vu dans la comparaison de son action avec celle de l'eau de Vichy. Elle nous permet également d'affirmer que les variations que nous avons observées avec les eaux radioactivées sont bien dues au radon : celui-ci jouit bien d'un pouvoir protecteur propre, car il élève pour toutes les doses étudiées les effets anagotoxiques de l'eau distillée ordinaire.

*
* *

Connaissant la loi de variation du pouvoir anagotoxique en raison de la teneur en radon, il devenait intéressant de rechercher s'il est possible de rendre à une eau de Dax, privée de ses propriétés protectrice et radioactive par le vieillissement, son pouvoir phylactique au moyen d'une radioactivation artificielle.

On sait que la teneur en radon d'une solution à un instant donné est fonction de sa valeur initiale et d'un coefficient variable avec le temps écoulé. Nous avons utilisé pour nos calculs les valeurs de ce coefficient données par Mme Curie [47]. La radioactivité de l'eau du *Splendid* étant à l'émergence de 8,85 millimicrocuries, on trouve ainsi, suivant son âge, les teneurs ci-après :

Age de l'eau (en heures)	Radioactivité (en millimicrocuries)
20	7,60
24	7,38
32	6,95
40	6,54
48	6,16
72	5,43

Nous avons opéré avec une eau prélevée au *Splendid* et conservée au laboratoire depuis 10 mois, que nous avons radioactivée de la même manière que l'eau distillée et amenée à une teneur de radon, vérifiée par dosage, égale à 7,5 millimicrocuries, valeur sensiblement équivalente à celle de l'eau de Dax âgée environ de 20 heures. Cette eau nous a donné les résultats consignés dans la première partie du tableau 27.

Le lapin n° 300 a résisté en présence de 0 g. 40 de chlorhydrate

de morphine. A la dose de 0 g. 405, 3 animaux (n° 301, 302 et 303) sont morts, tandis qu'un quatrième survivait. Par contre, les 4 lapins n^{os} 305, 306, 307 et 308 ont succombé en présence de 0 g. 44 du produit, dose égale à celle pour laquelle mouraient les animaux traités avec une eau de Dax âgée environ de 20 heures.

TABLEAU 27.

Dose de chlor. de morphine injectée par kg. d'animal	N° de l'animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal (en grammes)	Radioactiv. de l'eau en millimicrocuries par litre	Glycémie (en grammes pour 1.000)									Observations
					Avant l'injection	Au moment de l'injection d'eau	Au moment de l'inject. toxique	Après les injections						
								15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	
g.															
0,40	300	♂	1.810	7,5	1,02	1,08	—	1,32	1,82	2,19	—	2,22	2,04	2,02	
0,405	301	♂♀♀♀	1.720		1,10	1,14	1,10	—	2,02	2,32	—	—	—	—	Mort.
	302	♂♀♀♀	1.800		1,19	1,12	1,15	1,39	1,50	—	1,63	1,75	2,04	—	Mort.
	303	♀♀♀♀	2.090		1,10	—	1,25	1,38	1,53	2,05	—	—	2,35	2,34	Mort.
	304	♀♀♀♀	1.850		0,98	0,98	—	1,15	1,25	1,35	1,48	1,69	1,82	1,70	
0,41	305	♀♀♀♀	2.100		1,14	1,15	1,16	1,53	1,73	1,72	1,76	2,06	2,06	2,09	Mort.
	306	♀♀♀♀	2 010		1,21	—	1,36	1,53	1,94	2,01	—	—	—	—	Mort.
	307	♀♀♀♀	1.820		1,12	1,12	1,17	1,36	2,08	—	—	—	—	—	Mort.
	308	♀♀♀♀	1.820		1,32	—	1,77	2,22	2,80	2,80	3,00	2,96	2,88	2,90	Mort.
0,335	309	♀	1.900	5,13	1,02	1,04	—	1,43	1,63	1,75	2,05	—	2,10	2,03	
0,38	310	♂	1.820		1,15	1,16	1,26	1,42	1,65	1,98	1,97	2,08	2,06	1,75	
0,39	311	♂	1.960		1,32	1,25	1,41	1,50	1,51	1,55	1,73	1,77	1,68	—	
0,395	312	♀	1.770		1,12	—	1,30	1,75	2,13	2,09	2,11	2,22	2,04	1,93	Mort.
	313	♀	1.910		0,98	1,02	1,12	1,25	1,48	1,63	1,93	2,02	1,93	1,75	
0,40	314	♀	1 430		1,24	1,24	1,34	1,74	1,72	1,88	2,01	2,20	2,28	2,33	
0,405	315	♂♂♂♂	1 630		1,17	1,17	1,24	1,40	—	—	1,69	1,85	—	2,06	Mort.
	316	♂♂♂♂	1.600		1,08	—	1,41	1,31	1,94	1,81	1,67	1,43	1,40	—	Mort.
	317	♂♂♂♂	1 560		1,18	—	1,22	1,31	1,35	1,40	1,35	1,22	1,25	1,28	Mort.
	318	♂♂♂♂	1 630		1,02	—	—	1,48	1,93	2,05	2,08	—	—	—	Mort.

Nous pouvons dire, par conséquent, que le rétablissement de sa radioactivité primitive rend à l'eau du *Splendid* son pouvoir anagotoxique initial.

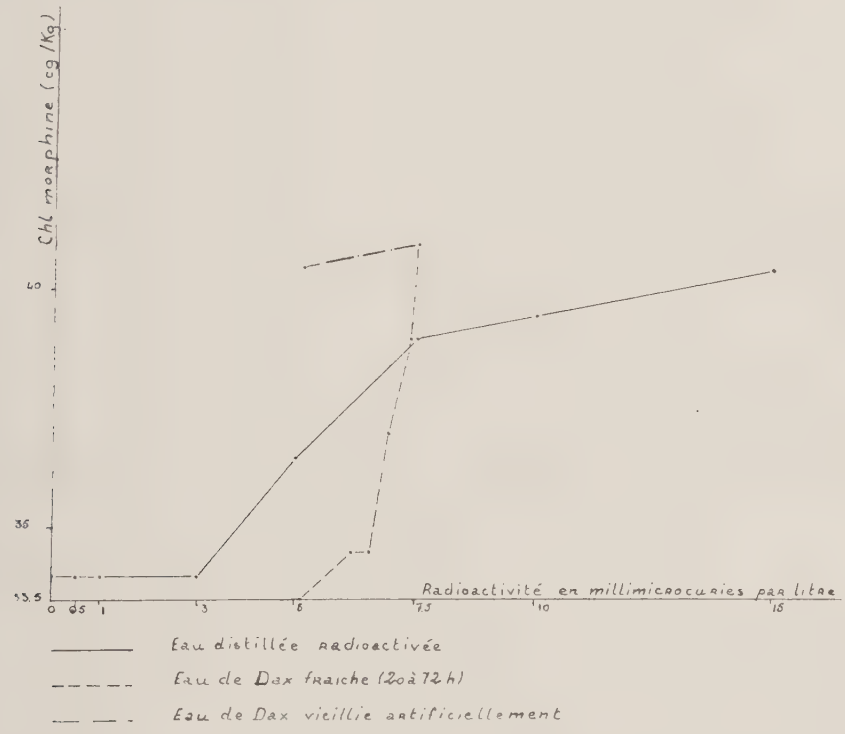
Il fallait encore reconnaître si le pouvoir ainsi rétabli suivait bien les mêmes règles de dégradation que celui de l'eau naturelle. Dans ce but, nous avons laissé vieillir l'eau radioactivée artificiellement pendant 50 heures 15 pour l'amener à une teneur en radon sensiblement égale à celle de l'eau âgée de 72 heures : soient 5,13 millimicrocuries, valeur que nous avons vérifiée par mesure directe. Les résultats obtenus dans ces conditions figurent dans la deuxième partie du tableau 27.

Les lapins n^{os} 309, 310, 311, 313 et 314, traités respectivement

avec 0 g. 335, 0 g. 38, 0 g. 39, 0 g. 395 et 0 g. 40 de produit toxique, ont survécu; seul le lapin n° 312 est mort après l'injection de 0 g. 395 de poison. Les 4 animaux n^{os} 315, 316, 317 et 318 ont succombé en présence de 0 g. 405 de chlorhydrate de morphine.

Dans ces conditions, l'eau de Dax radioactivée artificiellement possède un pouvoir anagotoxique élevé, tandis que l'eau naturelle, âgée de 72 heures et ayant une même teneur en radon, est dépourvue de toute action protectrice.

Pour mieux rendre compte de ces faits, nous avons fait figurer sur le graphique ci-dessous la courbe de variation du pouvoir anagotoxique de l'eau du *Splendid*, âgée de 20 à 72 heures, en raison de sa radioactivité, et celle que présente la même eau vieillie radioactivée artificiellement.



De l'examen de ce graphique, on peut déduire les points suivants :

1° L'eau de Dax âgée de 20 à 72 heures présente un pouvoir anagotoxique dont la variation ne suit pas celle de l'eau distillée radioactivée aux mêmes doses qu'elle.

2° L'eau de Dax, vieillie et radioactivée, possède un pouvoir anagotoxique plus élevé que celui de l'eau distillée radioactivée. Ce pouvoir varie moins rapidement dans le cas de l'eau minérale que dans celui de l'eau distillée : la branche observée pour la première n'est pas parallèle à celle, homologue, de la seconde, mais elle est relevée par rapport à cette dernière. Le fait ne peut être imputable qu'aux ions contenus dans l'eau minérale.

3° La différence entre les variations de l'eau de Dax ordinaire et de la même eau vieillie et radioactivée artificiellement fait penser que les ions dissous et la radioactivité ne sont pas les seuls facteurs du pouvoir anagotoxique. Un autre élément particulièrement labile doit participer au processus.

CHAPITRE V

INFLUENCE DE LA FLOCULATION SUR LE POUVOIR ANAGOTOXIQUE ETUDE DE QUELQUES EAUX FERRUGINEUSES

En dehors des gaz et des électrolytes plus ou moins fortement ionisés qui constituent la partie principale de sa solution, on a considéré que l'eau minérale peut également contenir des colloïdes à l'état de sol. Garrigou [75], Iscovesco [87], Foucaud et Chamagne [73], Daniel [48], Foucaud et Salignat [74], Henrijean et Kopaczewski [83], ont constaté la présence de micelles dans les eaux fraîchement prélevées et leur disparition dans les eaux vieillies. Il résulte des travaux de Glénard [77, 78, 79] que, pour l'eau de Vichy, ces micelles sont constituées par un oxyde de fer en voie de précipitation. Ce phénomène, pour Armand et Lescœur [1], serait dû à une oxydation. L'hydroxyde ferrique, formé par les sels de fer de l'eau minérale au contact de l'oxygène de l'air, est d'abord à l'état colloïdal; il ne tarde pas à floculer en entraînant avec lui les rares colloïdes originels et de nombreux autres éléments de l'eau, comme l'ont bien montré les recherches de Mme Blanquet et de ses divers collaborateurs [26, 27]. L'oxydation s'accompagne d'un dégagement de gaz carbonique qui provoque la précipitation concomitante d'une partie des ions alcalino-terreux.

Ce phénomène, qui modifie les propriétés physico-chimiques de l'eau minérale, a en même temps une action sur ses qualités physiologiques. Villaret, Justin-Besançon et Kohler [145] ont reconnu un comportement physiologique différent aux eaux floculées ou non floculées : ces dernières sont toujours douées, pour eux, d'une action biologique plus efficace. Mme Blanquet, Dodel, Dastugue et Godonnèche [27, 50, 63] ont apporté à cette étude une contribution importante. En raison de la rapidité de la floculation, il convenait pour nous de connaître son influence dans le cadre que nous avions fixé pour nos recherches.

L'eau de Dax, qui avait servi dans nos expériences précédentes, ne pouvait convenir dans la poursuite de ces travaux. En raison de sa faible minéralisation et de sa teneur insignifiante en fer, elle ne paraît pas subir de floculation appréciable : l'eau d'un même prélèvement, examinée journellement pendant un mois au laboratoire, n'a montré aucune variation de l'indice de réfraction, du pH ou de la résistivité (pour cette dernière, les mesures ont été effectuées par M. Blanquet, maître de conférences de physique, suivant la méthode qu'il a décrite dans sa thèse de doctorat ès sciences) [28].

Dans ces conditions, nous avons préféré expérimenter directement avec des eaux riches en fer. Grâce à l'obligeance de M. P. Blanquet, nous avons pu recevoir des eaux de *Royat Eugénie* et de *Bernadie Cerisier*, embouteillées suivant le procédé de Mme Blanquet et Armand (brevet 799655). La Société des eaux minérales du Breuil et du Broc a bien voulu nous faire parvenir de l'eau de la source *Marie-Christine* (Hydroxydase). Enfin, le Docteur Van Beneden a eu l'amabilité de nous expédier de l'eau des pouhons ferrugineux de Spa.

Les procédés d'embouteillage de ces diverses eaux sont tels qu'ils les mettent à l'abri de toute floculation. Aussi ces eaux nous ont toujours donné à leur ouverture une réaction positive à l'épreuve de la benzidine préconisée par Mme Blanquet et Armand [24] et mise au point par Mlle Davoust [51] : à 10 cm³ d'eau, à la température du laboratoire (15 à 20°), on ajoute 0,4 cm³ d'une solution acétique de benzidine (1) et 1 goutte d'eau oxygénée officinale; il se développe une coloration bleue qui atteint son maximum d'intensité au bout de 10 minutes. Cette réaction, qui est due à la présence de carbonate acide de fer II [26], ne se produit plus après floculation.

Cette dernière a été obtenue au moyen du barbotage dans l'eau minérale d'un courant d'air, prolongé jusqu'à ce que l'eau filtrée ne donne plus de réaction colorée avec le réactif à la benzidine. Comme l'a signalé Fenayrol [70] pour la source de *Bernadie Colline*, l'opération demande environ 10 minutes.

Dans toutes ces recherches, réalisées avec le concours de M. Lagadec, l'eau minérale a été injectée au lapin 15 minutes avant la solution de chlorhydrate de morphine; les deux injections ont été faites de part et d'autre de la colonne vertébrale.

(1)

Benzidine		1 g.
Acide acétique		10 cm³
Eau distillée	q.s.p	50 cm³

Royat Eugénie.

Nos premiers travaux ont porté sur l'eau chloro-bicarbonatée mixte de la source Eugénie de Royat, dont l'*Institut d'Hydrologie* [86] a donné en 1939 une analyse complète indiquant une teneur en ion Fe + + de 7,3 mg. par litre.

1° Eau non floculée. — Un essai à blanc (animal n° 319) montre que l'eau de Royat n'a pas d'action appréciable sur la glycémie du lapin.

Le premier animal (n° 320) reçoit 0 g. 335 de chlorhydrate de morphine par kilogramme et résiste à cette dose. L'eau de la source

TABLEAU 28

Dose de chlor. de morphine injectée par kg. d'animal	N° de l'animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal en grammes	Glycémie (en grammes pour 1.000)								Observations
				Avant l'injection	Au moment de l'injection d'eau	Au moment de l'inject. toxique	Après les injections							
							15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	
g.														
0	319	♂	2.030	1,02	1,02	1,12	1,17	1,17	1,17	1,21	1,21	1,21	1,24	
0,335	320	♂	2.070	1,29	1,29	1,27	1,39	1,66	1,90	1,88	2,00	2,23	2,11	
0,34	321	♂	2.170	1,65	1,65	1,63	1,80	1,98	2,15	2,12	—	2,76	2,91	Mort.
	232	♂	2.080	1,41	1,41	1,41	1,66	1,91	2,15	2,23	2,45	2,53	2,52	
0,35	323	♂♀	2.265	1,28	1,28	1,29	1,38	1,45	1,37	1,48	1,64	2,15	2,25	Mort.
	324	♂♂	1.640	1,30	1,30	—	1,38	1,76	1,92	—	—	—	—	Mort.
	325	♂♂♂♀	1 680	1,40	1,60	1,68	1,85	2,13	2,34	2,16	2,68	2,88	—	Mort.
	326	♂	1.880	1,32	1,25	1,25	1,35	1,73	1,89	2,04	2,01	2,01	1,95	
0,36	327	♂	1.870	1,37	1,48	1,48	1,53	—	2,58	2,55	2,55	2,55	2,47	
0,37	328	♂♀	2.160	0,97	0,97	0,99	1,39	1,88	2,05	2,15	2,15	2,20	2,26	Mort.
	329	♂	2.280	1,06	1,06	1,23	1,14	1,32	1,32	1,21	1,45	1,80	2,05	
0,38	330	♀	2.130	0,99	1,07	1,07	–	1,86	1,88	2,08	2,24	2,19	2,07	
0,39	331	♂♀	1.810	0,99	1,05	1,16	—	1,73	—	2,77	2,73	2,86	—	Mort.
	332	♂♀♀♂	1.930	0,88	0,88	0,78	0,93	0,91	1,00	1,08	—	—	—	Mort
	333	♂♀♀♀	2.085	0,88	1,00	1,00	1,12	—	1,55	1,55	—	—	—	Mort.
	334	♂♀	2.010	0,96	1,03	0,94	1,11	1,30	1,46	1,71	1,76	1,80	1,91	
0,40	335	♀	1.860	1,11	1,11	1,17	1,31	1,46	1,37	1,21	1,49	1,48	1,63	
0,41	336	♂	1.900	1,10	1,10	1,03	1,12	1,04	1,24		1,48	1,67	1,67	
0,415	337	♀	2.150	1,05	1,05	1,03	1,22	1,29	1,31	1,29	1,51	1,21	1,15	
0,42	338	♀	1 740	0,90	1,00	0,90	1,20	1,29	1,38	1,45	1,38	1,74	—	Mort.
	339	♀♀♀♀	2.180	0,94	0,94	0,99	—	1,58	1,76	1,83	1,65	—	—	Mort.
	340	♀	1.950	0,85	0,87	0,87	1,01	1,12	1,12	1,21	1,22	1,18	1,16	Mort.
	341	♀	2.150	1,12	1,12	1,07	1,36	1,36	1,85	1,85	1,78	1,80	—	Mort.

Eugénie est, par conséquent, douée d'un pouvoir protecteur vis-à-vis du toxique, et il convient d'injecter aux lapins des quantités croissantes de poison. La progression se fait d'abord par centigrammes, puis par demi-centigrammes, ainsi que l'indique le tableau 28.

Les variations de la glycémie ont été en général régulières. Pour les animaux n^{os} 329 et 335, l'abaissement du taux de glucose s'est marqué plus rapidement que dans la majorité des cas, puis la glycémie s'est de nouveau élevée; cependant ces lapins ont survécu. L'animal n° 364, qui a également résisté, n'a pas présenté la chute habituelle de la courbe glycémique. Enfin, le lapin n° 340, qui a succombé, a également présenté une courbe de variation aberrante.

Dans nos conditions d'expérience, *Royat Eugénie* est pourvue d'un pouvoir *anagotoxique* : la dose mortelle de chlorhydrate de morphine est élevée à 0 g. 42 par kilogramme d'animal.

2° Eau floculée. — Le barbotage d'un courant d'air dans l'eau de Royat provoque la formation d'un floculat abondant qui se dépose assez rapidement. Le premier procédé de séparation que nous ayons employé a été une simple décantation. Pour contrôler son efficacité complète, nous avons ensuite filtré l'eau floculée sur une bougie de porcelaine placée sur un récipient de Kitasato relié par sa tubulure latérale à une trompe à eau et muni à sa partie inférieure d'un ajutage à robinet qui permet de recueillir facilement l'eau filtrée; la bougie est alimentée à l'aide d'un siphon, dont l'extrémité effilée assure l'arrivée de l'eau à la vitesse désirée.

a) *Après décantation.* — Le lapin n° 342, qui a reçu uniquement en injection l'eau ainsi préparée, ne présente pas de variations importantes de sa glycémie.

Les essais ont été conduits comme dans le cas précédent. Sur 3 lapins qui ont reçu 0 g. 335 de sel de morphine, 2 (n^{os} 343 et 344) sont morts; un (n° 345) a résisté. L'animal n° 346 a survécu avec 0 g. 34 de poison; le n° 347, avec 0 g. 35. Les 4 lapins suivants (n^{os} 348, 349, 350 et 351) sont morts après avoir reçu 0 g. 36 du produit, ainsi que l'animal n° 352, qui avait été injecté par erreur avec 0 g. 37. Les résultats sont groupés au tableau 29.

Tous ces résultats montrent des variations régulières de la glycémie.

L'eau floculée décantée est pourvue d'un pouvoir *anagotoxique*

TABLEAU 29.

Dose de chlor. de morphine injectée par kg. d'animal	N° de l'animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal (en grammes)	Glycémie (en grammes pour 1.000)									Observations
				Avant l'injection	Au moment de l'injection d'eau	Au moment de l'inject. toxique	Après les injections						
							15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	
g.														
0	342	♀	2.150	1,03	1,03	1,10	1,10	1,25	1,27	1,27	1,27	1,27	1,27	
0,335	343	♂	2.040	0,99	0,99	0,98	1,29	1,57	1,60	1,67	—	—	—	Mort.
	344	♀	2.200	1,01	1,01	1,03	1,13	1,46	1,51	1,56	1,48	1,43	1,43	Mort.
	345	♀	2.040	0,98	0,98	0,98	1,14	1,19	1,17	1,17	1,17	1,17	1,17	
0,34	346	♀	1.980	1,09	1,09	1,01	1,37	—	—	—	—	1,66	—	
0,35	347	♀	1.920	1,09	1,09	1,27	1,43	1,94	—	—	—	—	—	
0,36	348	♀	1.750	1,07	1,09	1,07	1,35	1,63	1,72	—	—	—	—	Mort.
	349	♀	2.060	1,06	1,06	1,06	—	—	—	—	—	—	—	Mort.
	350	♀	2.060	1,03	1,03	0,97	1,19	1,40	1,67	1,80	1,80	1,80	2,05	Mort.
	351	♀	2.260	1,01	1,01	1,03	1,40	1,51	1,51	1,42	1,48	1,56	—	Mort.
0,37	352	♂	2.160	1,23	1,23	1,15	1,15	1,12	1,26	1,46	1,56	1,69	1,76	Mort.

plus faible que celui de l'eau entière : la dose mortelle du toxique est élevée à 0 g. 36 par kilogramme d'animal.

b) *Après filtration.* — L'essai effectué sur le lapin n° 353 ayant montré que l'eau de la source *Eugénie* traitée de la sorte est dépourvue d'action sur la glycémie, l'animal n° 354 a reçu 0 g. 335 de chlorhydrate de morphine et a résisté.

TABLEAU 30.

Dose de chlor. de morphine injectée par kg. d'animal	N° de l'animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal (en grammes)	Glycémie (en grammes pour 1.000)									Observations
				Avant l'injection	Au moment de l'injection d'eau	Au moment de l'inject. toxique	Après les injections						
							15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	
g.														
0	353	♀	2 050	0,95	0,95	0,98	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10	
0,335	354	♀	1.980	1,26	1,26	1,26	1,35	--	1,98	1,99	1,66	1,63	1,52	
0,35	355	♀	2 120	1,15	1,15	1,13	1,21	1,24	1,20	1,31	1,39	0,98	0 65	Mort.
	356	♀	1.900	1,15	1,15	1,23	1,53	1,31	1,90	1,58	1,29	0,97	0,65	Mort.
	357	♀	1 830	1,13	1,13	1,15	1,44	1,57	1,48	1,41	1,40	1,32	1,33	Mort.
	358	♀	2 040	1,32	1,35	1,32	1,51	1,50	1,60	1,82	1,56	1,56	—	Mort.
0,34	359	♀	2 230	1,02	1,02	1,02	1,14	1,23	1,35	1,65	1,70	1,58	1,47	Mort.
	360	♀	2 150	0,98	0,98	0,98	—	1,12	—	1,12	—	—	—	Mort.
	361	♀	2.090	1,08	1,08	1,18	1,50	1,79	1,99	2,17	2,17	2,35	2,34	Mort.
	362	♀	1.910	1,17	1,19	1,25	1,83	2,09	2,60	—	—	—	—	Mort.

Les lapins ont alors reçu immédiatement 0 g. 35 de produit toxique par kilogramme, et les 4 sujets (nos 355, 356, 357 et 358) ont succombé. La dose de poison a été ensuite ramenée à 0 g. 34, et de nouveau 4 lapins (nos 359, 360, 361 et 362) sont morts, comme le montre le tableau 30.

Ce tableau 30 nous présente des cas de glycémie aberrante pour les animaux (nos 355, 356, 357 et 358) qui avaient reçu une dose plus élevée que la dose toujours mortelle et pour le lapin n° 359.

Il nous permet également de constater que le pouvoir *anagotoxique* est devenu très faible : la dose mortelle est seulement de 0 g. 34 de produit par kilogramme.

Cette série d'expériences montre encore que la seule décantation est insuffisante pour éliminer la totalité du floculat; un simple mouvement peut remettre quelques particules en suspension dans le liquide et fausser ainsi les résultats. Aussi, dans la suite de nos expériences, avons-nous toujours utilisé l'eau floculée après filtration à la bougie.

Bernadie Cerisier.

Les eaux de Bernadie (Augnat, Puy-de-Dôme) sont des eaux bicarbonatées alcalines et chlorurées faibles qu'en raison de leur richesse en ion Fe++, Mme Blanquet et Armand [25] ont classées dans le groupe des eaux ferrugineuses. D'après Charmaison [31], la source du Cerisier renferme 15 milligrammes de cet ion par litre.

1° Eau non floculée. — Des 2 lapins (nos 363 et 364) traités avec 0 g. 335 de chlorhydrate de morphine, le second a survécu, indiquant de la sorte l'existence d'un pouvoir protecteur de l'eau étudiée. Les lapins, comme le montre le tableau 31, ont ensuite reçu des doses croissantes de toxique; les quantités de poison ont été augmentées par centigramme chaque fois que cela a été rendu nécessaire par la survie d'un animal.

Cette augmentation a été poursuivie jusqu'à 0 g. 42 de chlorhydrate de produit par kilogramme, dose à laquelle 4 lapins ont succombé.

Les variations de la glycémie ont été régulières chez tous ces animaux, à l'exception du n° 364, chez lequel elle s'est abaissée plus rapidement que dans la moyenne des cas et s'est relevée en fin d'expérience; du n° 375, chez lequel on n'a constaté aucun fléchis-

TABLEAU 31

Dose de chlor. de morphine injectée par kg. d'animal	N° de l'animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal (en grammes)	Glycémie (en grammes pour 1.000)									Observations
				Avant l'injection	Au moment de l'inject. d'eau	Au moment de l'inject. toxique	Après les injections						
							15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'
g.													
0,335	363	♂♀	2.105	1,20	1,29	1,31	1,32	1,41	1,86	1,34	2,03	2,12	2,16	Mort.
	364	♂	1.910	1,32	1,32	1,32	1,68	2,12	2,61	2,61	2,58	2,57	2,72	
0,34	365	♂	2.110	1,24	1,24	1,32	1,42	1,87	1,99	1,90	1,78	1,96	1,96	
0,33	366	♀	2 080	1,22	1,33	1,42	1,42	1,46	1,58	1,61	1,63	—	—	Mort.
	367	♂	2.080	1,40	1,41	1,46	1,46	1,51	1,56	1,54	1,63	1,59	1,50	
0,36	368	♂	2.280	1,29	1,31	1,31	1,41	2,19	2,88	3,14	3,10	3,10	3,06	
0,37	369	♂	2.210	1,02	1,02	1,07	1,19	1,30	1,26	1,29	1,23	1,13	1,03	Mort.
	370	♂	2 150	1,10	1,10	1,10	1,42	1,75	—	—	—	—	—	Mort.
	371	♂	1.950	1,08	1,08	1,08	1,40	1,45	1,73	1,94	2,14	2,19	1,91	
0,38	372	♀	2 090	1,29	1,29	1,29	1,58	1,73	2,01	2,51	2,56	2,69	2,76	Mort.
	373	♂	2 345	1,22	1,20	1,20	1,33	1,55	1,62	1,76	1,91	2,01	1,82	
0,39	374	♀	1.730	1,19	1,20	1,20	1,34	1,46	1,61	1,77	1,99	—	2,02	
0,40	375	♀	2 220	1,15	1,15	1,06	1,24	1,66	2,00	2,04	2,08	2,13	2,13	
0,41	376	♂	1.870	0,99	0,99	0,99	1,46	1,70	1,97	2,24	2,32	2,36	2,41	Mort.
	377	♂	1.740	1,02	1,02	1,02	1,44	1,36	1,57	1,75	1,83	1,91	1,82	
0,42	378	♂	2 030	0,92	0,92	0,92	1,32	1,59	1,79	1,91	2,13	—	—	Mort.
	379	♀	1 830	1,02	1,02	1,02	1,22	1,24	1,24	1,48	1,66	1,93	2 28	Mort.
	380	♂	1.675	0,99	0,99	1,02	1,38	1,41	1,75	2,02	2,24	2,40	—	Mort.
	381	♀	1.750	1,46	1,46	1,46	1,95	2,09	2,00	1,88	2,06	2,19	2,19	Mort.

sement du taux du glucose sanguin, et du n° 369, pour lequel elle a gardé toujours des valeurs très basses. Les deux premiers ont survécu; le troisième est mort.

L'eau de *Bernadie Cerisier* non floculée possède un pouvoir *anagotoxique* important : la dose mortelle de chlorhydrate de morphine est élevée à 0 g. 42 par kilogramme d'animal.

2° Eau floculée filtrée. — Les expériences ont débuté avec 0 g. 34 de produit toxique par kilogramme et ont été poursuivies en élevant cette dose centigramme par centigramme jusqu'à 0 g. 46, quantité pour laquelle 4 lapins sont morts. Le tableau 32 renferme tous les détails de cette expérimentation.

Les variations de la glycémie ont été normales, hormis celles des lapins n°s 390 et 395, dont la valeur ne s'est pas abaissée en fin d'expérience, bien que ces animaux aient survécu.

TABLEAU 32.

Dose de chlor. de morphine injectée par kg. d'animal	N° de l'animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal (en grammes)	Glycémie (en grammes pour 1.000)									Observations
				Avant l'injection	Au moment de l'injection d'eau	Au moment de l'injection toxique	Après les injections						
							15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	
g.														
0,34	382	♂	1.840	1,13	1,13	1,11	1,25	1,46	1,50	1,63	1,77	1,86	1,86	
0,35	383	♂	1.830	1,12	1,12	1,21	1,58	2,03	2,08	2,11	2,22	2,28	2,19	
0,36	384	♂	1.650	1,06	1,06	1,06	1,32	1,50	—	—	1,50	1,68	1,70	Mort.
	385	♂	1.875	1,16	1,16	1,31	1,76	2,33	2,43	2,57	2,65	2,70	2,65	
0,37	386	♀	1.650	1,08	1,08	1,10	1,39	1,56	1,78	1,81	1,85	1,87	2,01	Mort.
	387	♀	2.050	1,09	1,09	1,23	1,54	2,04	2,33	2,56	2,53	2,51	2,49	
0,38	388	♂	1.800	1,22	1,22	1,63	1,84	2,06	2,28	2,51	2,64	2,88	2,88	
0,39	389	♀	1.800	1,15	1,15	1,11	1,54	2,09	2,62	2,88	3,02	2,86	3,21	
0,40	390	♀	1.720	1,27	1,27	1,27	1,45	1,31	1,70	1,91	2,24	2,47	2,57	
0,41	391	♂	1.840	1,21	1,21	1,21	1,47	1,67	—	2,33	2,52	2,52	2,41	
0,42	392	♀	2.190	1,25	1,25	1,41	1,73	2,32	2,61	2,96	3,10	3,36	3,16	
0,43	393	♀	2.320	1,10	1,10	1,10	1,39	1,52	1,72	1,77	1,84	1,97	1,81	
0,44	394	♂	2.130	1,04	1,06	1,06	1,23	1,59	1,77	1,93	2,28	2,43	2,43	
0,45	395	♀	1.790	1,06	1,06	1,06	1,34	1,77	1,91	1,93	2,09	2,17	2,57	
0,46	396	♀	1.960	0,99	0,99	1,07	1,07	1,24	1,24	1,72	1,67	1,60	1,67	Mort.
	397	♀	1.915	1,08	1,08	1,08	1,59	1,81	2,28	2,41	2,68	2,76	2,88	Mort.
	398	♂	1.650	0,99	0,99	1,01	1,27	1,50	1,90	2,28	2,61	2,70	2,86	Mort.
	399	♂	1.450	1,11	1,11	1,13	1,41	1,61	—	—	—	—	—	Mort.

Ces résultats montrent que la floculation augmente le pouvoir *anagotoxique* de *Bernadie Cerisier* : la dose léthale devient égale à 0 g. 46 par kilogramme d'animal.

Breuil Marie-Christine *(Hydroxydase).*

L'eau de Breuil-sur-Couze (Puy-de-Dôme) est une eau chlorobicarbonatée sodique à laquelle l'analyse de Tixier [136] attribue une teneur en ion Fe++ de 28 milligrammes par litre, résultat qui, d'après Simon [133], concorde, aux erreurs d'expériences près, avec celui plus récent dû aux travaux du Laboratoire municipal de Clermont-Ferrand.

1° Eau non floculée. — Un des lapins (n° 401) traités avec 0 g. 335 de sel de morphine a résisté. La dose de toxique a d'abord été portée à 0 g. 34; puis elle a été augmentée centigramme par centigramme jusqu'à 0 g. 37, quantité pour laquelle 4 animaux (n^{os} 407, 408, 409, 410) ont succombé. Les résultats sont consignés dans le tableau 33.

Les glycémies ont varié normalement, à l'exception de celles des lapins n^{os} 403, 404 et 406.

TABLEAU 33.

Dose de chlor. de morphine injectée par kg. d'animal	N° de l'animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal (en grammes)	Glycémie (en grammes pour 1.000)									Observations
				Avant l'injection	Au moment de l'injection d'eau	Au moment de l'inject. toxique	Après les injections						
							15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	
g.														
0,335	400	♂	2.140	1,52	1,52	1,52	1,88	2,40	2,81	2,81	2,90	2,94	3,01	Mort.
	401	♂	2.480	1,38	1,38	1,38	1,60	1,85	1,93	2,18	2,16	2,03	1,97	
0,34	402	♂	2.050	1,24	1,24	1,24	1,40	1,76	2,16	2,24	2,54	2,23	2,19	
0,35	403	♀	2.200	0,98	1,10	1,10	—	1,38	1,97	2,08	2,10	1,98	1,91	Mort.
	404	♀	2.100	1,17	1,17	1,17	1,09	1,39	1,72	2,19	2,33	2,19	1,97	
0,36	405	♀	2.090	1,35	1,35	1,35	1,46	1,49	1,65	1,68	1,86	1,78	1,69	Mort.
	406	♀	2.090	1,21	1,21	1,21	1,41	1,71	1,84	1,92	2,08	2,12	2,20	
0,37	407	♀	2.390	1,19	1,19	1,19	1,35	1,70	1,90	1,94	2,62	2,78	3,16	Mort.
	408	♀	2.130	1,19	1,19	1,19	1,24	1,41	1,65	1,67	1,74	1,74	1,84	Mort.
	409	♀	2.250	1,11	1,11	1,11	1,39	—	—	—	—	—	—	Mort.
	410	♀	2.050	1,03	1,03	1,03	1,43	1,56	1,65	—	1,79	—	—	Mort.

Ces observations nous permettent de conclure à un pouvoir *anagotoxique* de l'Hydroxydase : la dose mortelle est de 0 g. 37 par kilogramme d'animal.

TABLEAU 34.

Dose de chlor. de morphine injectée par kg. d'animal	N° de l'animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal (en grammes)	Glycémie (en grammes pour 1.000)									Observations
				Avant l'injection	Au moment de l'injection d'eau	Au moment de l'inject. toxique	Après les injections						
							15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	
g.														
0,335	411	♂	2.060	1,10	1,10	1,10	1,21	1,38	1,57	1,63	1,70	1,72	1,61	
0,34	412	♂	2.000	0,99	0,99	1,01	1,32	1,64	1,99	2,30	2,26	2,24	2,22	
0,35	413	♂	1.945	1,02	1,01	1,06	1,39	1,84	2,34	2,60	2,68	2,64	2,47	
0,36	414	♀	1.995	1,04	1,04	1,06	1,25	1,55	1,77	1,90	2,11	2,32	2,22	Mort.
	415	♀	1.850	1,38	1,38	1,45	1,45	1,61	1,88	2,26	2,13	—	2,13	
0,37	416	♀	1.870	1,17	1,17	1,17	1,76	1,93	2,09	2,09	2,09	—	—	Mort.
	417	♀	1.740	1,32	1,32	1,45	1,45	1,66	1,66	1,88	2,09	2,11	2,02	
0,38	418	♀	1.730	1,39	1,39	1,49	2,06	2,67	2,83	3,12	3,17	3,22	3,26	
0,39	419	♀	1.690	1,25	1,25	1,31	1,52	1,68	1,81	2,02	2,22	2,28	2,26	
0,40	420	♀	1.820	1,32	1,32	1,32	1,57	1,66	1,84	1,91	1,84	—	—	
0,41	421	♀	1.700	1,02	1,02	1,01	1,27	1,59	1,81	2,30	2,47	2,51	2,40	
0,42	422	♀	1.750	1,24	1,24	1,22	1,36	1,61	1,77	1,88	2,11	2,17	2,13	
0,44	423	♀	2.140	1,08	1,08	1,08	1,32	1,46	1,70	1,90	2,02	2,24	2,32	Mort.
	424	♀	1.870	1,24	1,24	1,24	1,43	1,91	2,11	2,15	2,22	2,41	2,32	
0,46	425	♀	2.180	1,20	1,20	1,20	1,73	2,08	2,43	2,57	2,62	2,47	2,49	
0,47	426	♀	1.810	1,10	1,10	1,10	1,29	1,53	1,75	2,04	2,28	2,32	2,38	Mort.
	427	♀	1.860	1,04	1,04	1,04	1,24	1,45	1,75	1,79	2,04	2,17	2,15	Mort.
	428	♀	1.760	1,08	1,08	1,08	1,46	1,75	2,09	2,24	2,45	2,47	2,60	Mort.
	429	♀	1.710	1,11	1,11	—	1,43	—	—	—	—	—	—	Mort.

2° Eau floculée filtrée. — Les recherches ont été conduites comme pour l'eau non floculée, mais il a fallu parvenir à la dose de 0 g. 47 de sel de morphine pour obtenir la mort de 4 animaux (nos 426, 427, 428 et 429). Le tableau 34 renferme les résultats correspondants.

Les lapins nos 414, 418 et 424 n'ont pas présenté les variations habituelles du taux du glucose sanguin.

Il résulte de l'examen de ce tableau que le pouvoir *anagotoxique* de l'Hydroxydase est augmenté par la floculation : la dose mortelle est portée à 0 g. 47 par kilogramme d'animal.

Spa : Eaux ferrugineuses.

Il était intéressant d'étudier, à côté des eaux minérales françaises embouteillées en présence des gaz mêmes des sources, comme l'exigent les lois et règlements de notre pays, une eau étrangère renommée dont la conservation est assurée par addition de faibles quantités d'un produit chimique, en l'occurrence le citrate de soude. Les eaux ferrugineuses des « pouhons » de Spa (Belgique) sont universellement connues et ont fait l'objet de nombreux travaux de l'Institut Henrijean. Le Docteur Van Beneden [141], qui rapporte les analyses des eaux des différents griffons, leur attribue les teneurs suivantes en ion Fe++ (en milligrammes par litre) :

La Sauvenière	32
Le Gœsbèck	25
Condé II	24
Marie-Henriette	21
Condé I	18,7
Wellington	18
Le Tonnelet	18
Pierre Le Grand	16,5
Barisart	9
La Geronstère	2

Mais l'eau embouteillée pour le commerce, que nous avons reçue grâce aux bons soins du Docteur Van Beneden, ne porte aucune indication de source. Elle est livrée avec la seule mention « Eaux ferrugineuses », et la Société « Spa Monopole », qui exploite les griffons, indique qu'elle renferme 20 milligrammes d'ion Fe++ par litre.

1° Eau non floculée. — Nous guidant sur l'ensemble des résultats précédents, nous avons débuté immédiatement avec une dose élevée de sel de morphine : 0 g. 39. L'animal n° 431 ayant résisté, nous avons opéré par doses croissantes de 2 centigrammes. Le

lapin n° 433 a succombé en présence de 0 g. 43 de toxique; la dose a été aussitôt abaissée de 1 centigramme. Comme le montre le tableau 35, 4 lapins (n^{os} 434, 435, 436 et 437) sont morts après injection de 0 g. 42 de poison par kilogramme de poids.

TABLEAU 35.

Dose de chlor. de morphine injectée par kg. d'animal	N° de l'animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal (en grammes)	Glycémie (en grammes pour 1.000)									Observations
				Avant l'injection	Au moment de l'injection d'eau	Au moment de l'inject. toxique	Après les injections						
							15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	
%														
0,39	430	♀	1.750	1,25	1,25	1,41	1,73	2,32	2,66	2,37	3,10	3,36	3,16	Mort.
	431	♀	1.950	1,32	1,32	1,32	1,45	1,72	1,79	1,86	—	1,95	1,91	
0,41	432	♂	1.790	1,22	1,22	1,22	1,46	1,75	1,97	2,11	2,22	2,26	2,21	
0,43	433	♀	1.820	1,31	1,31	1,31	1,68	2,28	—	2,41	—	—	—	Mort.
0,42	434	♂	1.690	1,17	1,17	1,38	1,52	2,32	2,36	2,70	2,70	2,78	2,78	Mort.
	435	♀	1.505	1,02	1,02	1,02	1,11	1,61	1,93	2,28	2,45	2,57	2,70	Mort.
	436	♀	1.720	1,10	1,10	1,13	1,43	1,70	1,90	2,13	2,28	2,36	2,49	Mort.
	437	♀	1.830	1,11	1,11	1,15	1,30	1,38	1,70	2,01	2,17	2,49	2,37	Mort.

Tous les lapins, à l'exception du n° 430, ont présenté les variations habituelles de la glycémie.

L'eau des sources ferrugineuses de Spa possède donc un pouvoir *anagotoxique*, puisque, en sa présence, la dose mortelle de chlorhydrate de morphine est élevée à 0g. 42 par kilogramme d'animal.

2° Eau floculée filtrée. — Les données acquises avec l'eau de Bernadie et l'Hydroxydase nous ont incité à injecter dans ce cas des doses élevées de toxique : le lapin n° 438 a reçu 0 g. 45 de produit et a résisté. Les animaux n^{os} 439 et 440 ont survécu avec des doses respectives de 0 g. 47 et 0 g. 48. A la dose de 0 g. 49, 3 lapins (n^{os} 441, 442, 443) sont morts, mais le quatrième (n° 444) a résisté. Enfin, 4 animaux (n^{os} 445, 446, 447, 448) ont succombé avec 0 g. 50 de poison. Les résultats figurent au tableau 36.

Les variations glycémiques ont été normales pour tous ces animaux, à l'exception des lapins n^{os} 442 et 447, pour lesquels nous avons observé une chute terminale de la glycémie bien qu'ils aient succombé.

La floculation augmente donc le pouvoir *anagotoxique* de l'eau ferrugineuse de Spa : la dose mortelle de 0 g. 50 par kilogramme

TABLEAU 36.

Dose de chlor. de morphine injectée par kg. d'animal	N° de l'animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal (en grammes)	Glycémie (en grammes pour 1.000)									Observations
				Avant l'injection	Au moment de l'injection d'eau	Au moment de l'inject. toxique	Après les injections						
							15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	
g.														
0,45	438	♂	1.630	1,34	1,34	1,27	1,32	1,61	—	2,90	3,08	3,03	3,62	
0,47	439	♂	1.590	1,20	1,20	1,24	1,54	—	1,75	2,00	2,24	2,28	2,22	
0,48	440	♀	1.940	1,11	1,14	1,11	1,32	1,64	1,79	2,08	2,30	2,32	2,30	
0,49	441	♂	1 760	1,06	1,06	1,06	1,25	1,46	1,75	1,99	2,30	2,32	2,38	Mort.
	442	♂	2 000	1,13	1,13	1,13	1,61	2,32	2,60	2,68	2,72	2,85	2,80	Mort.
	443	♂	1.930	1,08	1,08	1,10	1,29	1,72	1,94	2,17	2,43	2,60	2,72	Mort.
	444	♀	1 980	1,19	1,19	1,20	1,34	1,59	1,96	2,17	2,22	2,28	2,24	
0,50	445	♂	1.836	1,24	1,24	1,24	1,59	2,05	1,82	2,04	2,22	2,24	2,40	Mort.
	446	♀	2.029	1,06	1,06	1,06	1,25	1,77	2,02	2,22	2,30	—	—	Mort.
	447	♂	2 160	1,11	1,11	1,25	1,63	2,09	2,26	2,49	2,70	2,60	2,84	Mort.
	448	♂	1.620	1,04	1,04	1,04	1,29	1,32	1,50	—	—	—	—	Mort.

d'animal est la dose la plus élevée que nous ayons rencontrée dans tout le cours de nos expériences.

*
* *

A l'examen de ces divers résultats, une première constatation s'impose : la floculation n'a pas une action toujours identique sur le pouvoir anagotoxique. Elle annule presque le phénomène protecteur de Royat Eugénie; elle élève, au contraire, de façon très sensible celui de Bernadie Cerisier, de l'Hydroxydase et de l'eau ferrugineuse de Spa. Par suite, nous ne pouvons faire nôtre la conclusion de Dastugue et Godonnèche [50], affirmant que « *les eaux qui diminuent la toxicité la diminuent davantage fraîches que floculées* ». L'eau de Royat suit seule cette règle dans nos conditions d'expérience; pour les eaux des trois autres stations, cette proposition est inversée.

Il était intéressant de rechercher quels pouvaient être les éléments d'une telle modification. Les travaux spectrographiques de Mlle Davoust [51] ont montré dans la floculation :

— la précipitation totale du fer, du cuivre, du baryum, du strontium, du manganèse, du glucinium et, en général, de tous les éléments rares;

— la précipitation partielle du calcium, du magnésium, de l'arsenic et de la silice;

— la non-précipitation des métaux alcalins et du bore.

La floculation a donc éliminé des eaux minérales étudiées le fer, les éléments rares et une partie des alcalino-terreux; il ne subsiste dans l'eau filtrée que le reste de ces derniers et la totalité des alcalins.

Dans sa thèse inaugurale, Dawood [52] étudie quantitativement la variation de la richesse en calcium de Royat Eugénie au cours du processus qui nous intéresse : il indique, pour l'eau non floculée, une teneur de 262 milligrammes par litre et, pour l'eau floculée, un taux de 259 milligrammes. Pour les autres stations, aucune détermination quantitative ne semble avoir été faite. Fenayrol [70] étudie uniquement Bernadie Colline, pour laquelle il indique une perte de 4,5 p. 100 d'ion Ca++, mais il ne donne aucune indication pour la source du Cerisier. Simon [133], dont la thèse récente (1947) comporte une revue de tous les travaux publiés sur l'Hydroxydase, est muet sur le sujet. Nous ne connaissons aucune recherche de ce genre sur les eaux de Spa.

Négligeant volontairement la silice, qui, d'après Violle et Giberton [149], n'est douée d'aucune action sur la toxicité, nous avons étudié les variations de l'arsenic, du magnésium et du calcium au cours de la floculation des eaux en expérience.

La recherche et le dosage de l'arsenic ont été effectués par le procédé de Cribier, modifié par Delépine et Léonardon [55]. Les eaux de Bernadie Cerisier et de l'Hydroxydase, pour lesquelles les analyses publiées mentionnent la présence de faibles traces de cet élément, nous ont donné des résultats négatifs avant et après floculation. L'eau de Spa renferme environ 0,01 milligramme d'arsenic par litre; dans l'eau floculée, cette quantité est réduite au tiers de sa valeur primitive. La perte semble encore plus importante pour Royat Eugénie, qui, fraîche, contient 0,2 milligramme du métalloïde. L'arsenic se trouve donc dans ces deux eaux à l'état d'oligoélément; on ne peut lui attribuer d'action sur la toxicité de la morphine : il ne saurait intervenir de façon différente pour chacune d'elles.

Le magnésium a été dosé par la réaction de Schlagdenhaufen, adaptée par Denigès [58]. Les valeurs trouvées montrent que, dans la floculation, son taux diminue régulièrement d'environ 30 p. 100:

	Mg++ en milligrammes p. 1.000	
	Eau non floculée	Eau floculée
Bernadie Cerisier	50	36
Hydroxydase	171	117
Royat Eugénie	130	92
Spa	36	24

Le procédé utilisé pour le dosage du calcium a été la méthode classique, par précipitation à l'état d'oxalate insoluble, redissolution et titrage au moyen du permanganate de potassium. Cette opération n'a pu être effectuée pour Spa : la quantité d'eau que nous avions à notre disposition était insuffisante pour nous permettre de procéder à des recherches analytiques complètes. Nous avons obtenu, pour Bernadie et pour l'Hydroxydase, les résultats suivants, aux côtés desquels nous faisons figurer ceux de Royat, dus à Dawood [52] :

	Ca++ en milligrammes p. 1.000	
	Eau floculée	Eau non floculée
Hydroxydase	104	65
Bernadie Cerisier	196	19,5
Royat Eugénie	262	259

Ainsi, c'est pour l'ion Ca + + que nous observons les différences les plus importantes dans nos divers résultats. Il semble dès lors probable que ce soit à cet élément que doive être rapportée la différence de comportement des eaux floculées.

De ces expériences sur la floculation des eaux ferrugineuses, il résulte donc que :

1° Le fer et les éléments qu'il entraîne forment un bloc dont les propriétés sont parfois activantes pour la morphine (Royat); d'autres fois, au contraire, ralentissantes (Bernadie, Hydroxydase, Spa), puisque le pouvoir anagotoxique diminue dans le cas de la première de ces eaux et augmente en ce qui concerne les trois autres;

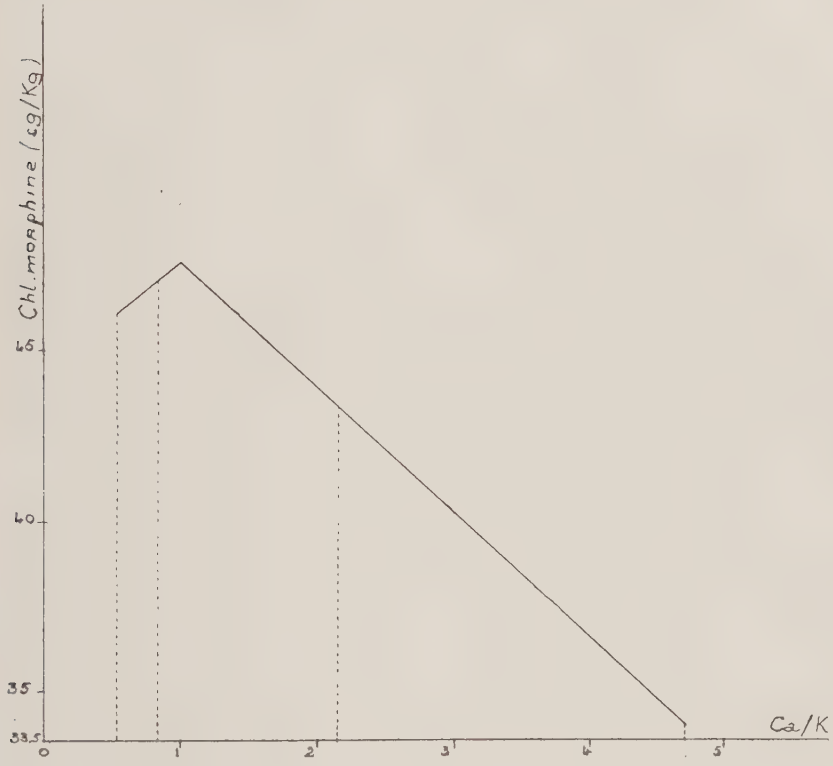
2° Dans ce bloc, chaque élément doit jouir d'une action propre, à l'exemple de celle que nous avons reconnue pour le cuivre lorsqu'il est présent à l'égard de très faibles traces;

3° L'arsenic, à l'état d'oligo-élément, ne semble pas agir de manière sensible : des eaux, comme Royat et Spa, qui en renferment après floculation des quantités très faibles de valeur équivalente, ont un comportement inverse;

4° Le magnésium semble également indifférent vis-à-vis de la morphine : la floculation enlève aux diverses eaux une proportion sensiblement égale de cet ion;

5° Le calcium paraît doué de propriétés activantes sur le poison : pour l'eau de Royat, dont la teneur en ion Ca + + est peu modifiée, le pouvoir anagotoxique est affaibli : pour les eaux de Bernadie Cerisier et de l'Hydroxydase, où il diminue fortement, ce même pouvoir s'élève considérablement;

6° Les variations de composition de l'eau du Splendid, dues, d'après les travaux de Delfour [56], à des proportions différentes de sa teneur en chlorure de sodium, sont sans influence sur le pouvoir anagotoxique de cette source : elles confirment l'opinion de Violle [148] sur l'indifférence de l'ion Na+ dans le problème de l'anagotoxie. Des métaux alcalins, seul le potassium, dont on



connaît les propriétés physiologiques antagonistes de celles du calcium, pourrait donc avoir une influence sur le processus phylactique.

Reprenons les proportions d'ion Ca++ contenues dans les eaux floculées et exprimons-les en milliéquivalents. A leur côté, plaçons les diverses teneurs en ion K+, exprimées de la même manière; ces dernières ont été vérifiées, aux erreurs d'expériences près, par le procédé Leullier, Velluz et Griffon [93]. Exprimons enfin le rapport de Ca/K. On obtient ainsi les valeurs suivantes :

	Ca++	K+	Ca/K
Bernadie Cerisier floculée	0,952	1,77	0,54
Hydroxydase floculée	3,25	3,85	0,84
Royat Eugénie floculée	12,95	2,74	4,72

Il est possible de tracer, en fonction du rapport Ca/K, la courbe de variation du pouvoir anagotoxique des eaux floculées; d'après sa forme, on peut admettre que le maximum de cette courbe soit atteint lorsque le rapport Ca/K est égal à l'unité.

Pour vérifier l'exactitude de cette courbe, nous avons préparé une solution dont les teneurs, en milliéquivalents, sont voisines de celles de Vichy Grande Grille :

	Vichy Grande Grille	Solution
Ca++	5,25	6,50
Na+	82,13	81,50
K+	2,44	3,00
SO_4 — —	3,95	4,00
Cl —	9,80	9,00
CO_3H —	77,30	78,00
Ca/K	2,15	2,16

Si, avec une telle solution, la dose mortelle était comprise entre 43 et 43,5 milligrammes, valeurs indiquées par le graphique, il serait permis d'admettre que le rapport des ions Ca++ et K+ est bien le facteur actif des eaux floculées. Or, en injectant cette solution 15 minutes avant la solution de morphine chez des lapins, nous avons obtenu les résultats suivants :

TABLEAU 37.

Dose de chlor. de morphine injectée par kg. d'animal	N° de l'animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal (en grammes)	Glycémie (en grammes pour 1.000)									Observations
				Avant l'injection	Au moment de l'injection d'eau	Au moment de l'inject. toxique	Après les injections						
							15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	
g.														
0,385	460	♂	1.980	1,44	1,46	1,31	1,32	1,66	1,59	1,72	1,73	1,91	1,84	
0,425	461	♂	1.990	0,98	1,00	1,02	1,15	1,43	1,50	1,57	1,55	1,61	1,60	
0,43	462	♂	1.850	0,81	1,00	0,90	1,51	2,06	2,30	2,45	2,47	2,53	2,50	
0,435	463	♂♀	1.940	1,20	1,17	1,17	1,24	1,75	1,82	1,85	1,86	1,87	1,91	Mort.
	464		1.800	1,18	1,19	1,19	1,33	1,72	1,93	1,95	1,98	2,02	2,23	Mort.
	465	♂	1.825	1,05	1,11	1,10	1,32	1,33	1,66	1,98	1,95	1,95	2,00	Mort.
	466	♂	1.890	1,15	1,13	1,20	1,46	1,94	2,15	2,31	2,35	2,49	2,55	Mort.

Il est donc logique de penser que, dans l'eau floculée, les deux éléments calcium et potassium possèdent des pouvoirs antagonistes. L'influence protectrice de l'ion K+ se fait sentir jusqu'à ce qu'il y ait équivalence entre lui et l'ion Ca++. A partir de ce point, l'action de ce dernier devient prépondérante et le pouvoir protecteur de la solution diminue.

CHAPITRE VI

DISCUSSION DES RESULTATS

Toutes les eaux examinées sont douées d'un pouvoir sur l'action physiologique du chlorhydrate de morphine. On pourrait évaluer l'intensité de ce pouvoir au moyen de la différence entre la dose mortelle observée pour chacune d'elles et la dose mortelle dans les conditions normales. Cette valeur, affectée du signe + lorsque la première de ces déterminations est supérieure à la seconde, rendrait compte des phénomènes d'anagotoxie; affectée, au contraire, du signe — lorsqu'elle lui est inférieure, elle indiquerait l'existence d'un pouvoir agotoxique. Les divers résultats obtenus pourraient alors se résumer comme suit :

	Eau injectée			
	avant le poison		en même temps que le poison	après le poison
	non floculée	floculée		
Vichy Grande-Grille	— 10,5		— 5,5	— 11,5
Vichy Célestins	— 6,5		— 3,5	— 11,5
Dax Splendid	+ 7,5		+ 6,5	0
Royat Eugénie	+ 8,5	+ 0,5		
Bernardie Cerisier	+ 8,5	+ 12,5		
Hydroxydase	+ 3,5	+ 13,5		
Spa	+ 8,5	+ 16,5		

L'étude de l'eau de Dax nous a conduit à envisager l'action possible du radon; nous avons dû reconnaître à ce gaz un pouvoir protecteur, variable suivant la quantité en dissolution dans l'eau, sans qu'il y ait cependant proportionnalité directe entre la concentration et l'effet physiologique observé. Ces recherches ont montré accessoirement l'action que peuvent posséder des traces, même très faibles, de métaux contenus dans l'eau : le cuivre, à la dose de 0,01 mg. par litre, annule dans l'eau distillée ordinaire le pouvoir fortement agotoxique (— 11,5) présenté par l'eau bidistillée. La floculation des eaux ferrugineuses, où la précipitation du fer entraîne ces mêmes éléments, vient encore apporter une preuve de leur rôle. Enfin, si l'arsenic à très faibles doses et le

magnésium semblent dépourvus d'influence, on doit considérer le calcium et le potassium comme doués de propriétés antagonistes : le premier accélère l'action du poison, tandis que le second la ralentit.

Tels sont en bref les points principaux qui découlent des chapitres précédents et qu'il reste à confronter avec les diverses théories émises sur le pouvoir protecteur des eaux minérales.

*
* *

A quels éléments doit-on attribuer l'action agotoxique ou anagotoxique des eaux ?

Violle et Giberton [148] ont montré que le pH des solutions influait sur la toxicité du cuivre vis-à-vis du vairon. Il ne semble pas qu'il y ait lieu, dans le cas des sels de morphine, de considérer l'action de l'acidité ionique. Le pH des eaux de Spa (5,3), celui des eaux de Dax (7,3), correspondent à des pouvoirs anagotoxiques. Celui des eaux de Vichy (6,9 pour la Grande-Grille; 6,7 pour les Célestins) est compris entre ces valeurs extrêmes et voisin de ceux de Royat Eugénie (6,5) et de l'Hydroxydase (6,5) : cependant les eaux de Vichy sont agotoxiques, alors que toutes les autres ont un pouvoir inverse. En outre, les variations du pH des eaux de Dax ne se traduisent par aucune différence de leur pouvoir protecteur.

Il en est de même en ce qui concerne la minéralisation totale. Des eaux ayant un résidu voisin, comme Vichy Grande-Grille (8,179 g.) et l'Hydroxydase (7,992 g.) ont des pouvoirs inverses. Au contraire, des eaux aussi différentes que l'Hydroxydase et Dax Splendid (0,925 g.) ont des actions de même sens. On pourrait présenter des objections semblables pour la pression osmotique, l'isotonie ou l'hypotonie des solutions, etc.

Il faut, par suite, considérer la nature des constituants chimiques des eaux sans négliger aucun d'entre eux.

Parmi les gaz dissous, le radon présente un pouvoir protecteur certain, mais rapidement fugace : c'est ainsi que, pour l'eau de Dax, son action, si elle existait seule, disparaîtrait complètement en 4 jours 18 heures.

Quant aux électrolytes, considérés par Violle et Giberton [148, 149] comme les seuls éléments capables de conférer aux eaux minérales leur action protectrice, chacun d'entre eux jouit d'un pouvoir propre. Le problème ne saurait se limiter à un seul d'en-

tre eux, par exemple au calcium, qui, pour les auteurs précédents, serait l'unique élément anagotoxique agissant vis-à-vis du cuivre et de la spartéine. Violle et Giberton devaient cependant formuler certaines réserves en énonçant leur proposition, car ils avaient constaté un comportement très différent pour des eaux dont la teneur en calcium était identique. Ils refusaient également, dans les mêmes cas, tout rôle actif aux ions alcalins. Ce n'est point là notre opinion, au moins en ce qui concerne la morphine : calcium et potassium sont antagonistes, et, vis-à-vis du poison utilisé, le premier est activant, le second protecteur.

En outre, l'action du calcium s'avère différente suivant le poison employé : protecteur contre le cuivre et la spartéine, il augmente les effets de la morphine. Il convient donc de reconnaître pour chaque poison l'action propre d'un ion déterminé; on ne peut étendre le pouvoir observé à l'ensemble des toxiques : ce qui est valable pour un alcaloïde ne l'est pas pour un autre, et, à plus forte raison, pour un poison minéral.

Enfin, les éléments non dosables des eaux ont un rôle à jouer dans la constitution de ce pouvoir : le cuivre, présent à très faibles traces, nous a montré une action protectrice. D'autres métaux peuvent également posséder une action activante ou ralentissante. Le traitement des eaux minérales par les acides gras qu'effectuait Billard [20] devait entraîner mécaniquement ces traces de métaux et a dû lui masquer leur action possible.

L'assertion de Billard : « *certains ions libres se fixent sur le système nerveux et le rendent réfractaire à l'imprégnation toxique* » [20] semble limiter le nombre des constituants de l'eau minérale qui contribueraient à la genèse de son influence sur la toxicité. Le problème est beaucoup moins simple : chacun des éléments qui forment le complexe hydrominéral possède son action propre, entravée ou accrue par la présence de tous les autres.

Nous avons écrit que, pour nous [38, 45], le pouvoir ago- ou anagotoxique d'une eau est la somme algébrique des pouvoirs partiels de ses divers éléments agissant chacun dans leur sens propre, soit accélérateur, soit modérateur. Les effets antagonistes du calcium et du potassium semblent confirmer une telle proposition. La solution du problème nous paraît moins simple : les faits observés nous incitent à penser que l'expression « somme algébrique » n'est peut-être pas exacte. Il nous paraît plus adéquat de dire que le pouvoir d'une eau est la « résultante » de l'action de ses divers constituants, interférant entre eux dans un sens d'accélération ou de ralentissement.

*
* *

Perrin et Cuénot [112], ne tenant pas compte, dans l'élaboration de leur doctrine, des phénomènes d'agotoxie, estiment que le pouvoir anagotoxique des eaux minérales est uniquement un fait d'antidotisme : il y aurait réaction entre les sels des eaux minérales et le poison; il se formerait ainsi une substance nouvelle, tantôt absolument inoffensive, tantôt seulement moins toxique que le poison initial. Lorsque l'eau minérale et le poison sont injectés dans l'organisme dans un laps de temps qui ne dépasse pas 15 minutes, cette réaction aurait lieu soit directement, soit par déplacement du toxique déjà fixé sur le tissu cellulaire. Sans nier l'existence possible d'un tel antidotisme dans certains cas, nous estimons cette conception inadéquate en ce qui concerne le chlorhydrate de morphine dans nos conditions d'expérience. Si elle était exacte, comme nous avons toujours opéré dans un temps qui n'a pas dépassé celui indiqué par Perrin et Cuénot, nous aurions dû obtenir des résultats identiques dans nos diverses expériences sur les eaux de Vichy et l'eau de Dax. Les faits infirment cette proposition.

On pourrait peut-être expliquer de cette manière, mais pour une part seulement, l'action protectrice du cuivre. Denigès [57] a montré le rôle accélérateur *in vitro* de faibles traces de ce métal dans la transformation de la morphine en oxymorphine. Il est logique de penser que son action *in vivo* pourrait être identique. Le métal ne semble pas, en effet, entrer lui-même en combinaison avec le toxique : l'eau distillée ordinaire, dans laquelle nous avons reconnu la présence de 0,01 mg. d'ion Cu + + p. 1.000, a été concentrée au dixième; comme le montre le tableau 38, cette eau, qui renferme 0,1 mg. de cuivre par litre, possède une action identique à celle de la solution mère : l'enrichissement en cuivre n'a pas augmenté ses propriétés anagotoxiques.

Dans ce cas, il y aurait bien genèse d'un produit moins toxique que le poison primitif; sa formation pourrait être attribuée à la présence de l'ion Cu + +, mais le rôle de celui-ci aurait été d'accélérer l'oxydation par l'excitation de fonctions diverses de l'organisme sans agir lui-même directement sur le poison.

Il est difficile d'envisager un processus identique en ce qui a trait au radon ou aux électrolytes du calcium et du potassium.

Piéry et Milhaud [118] signalent l'affinité spéciale du radon pour le système nerveux. Gellhorn [76] indique, d'autre part, que

les rayons des corps radio-actifs sont capables de modifier la perméabilité des cellules animales. Dans nos expériences, cette modification aurait pour effet de ralentir l'action du toxique.

TABLEAU 38.

Dose de chlor. de morphine injectée par kg. d'animal	N° de l'animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal (en grammes)	Glycémie (en grammes pour 1.000)										Observations
				Avant l'injection	Au moment de l'injection d'eau	Au moment de l'inject. toxique	Après les injections							
							15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	
g.														
0,338	467	♀	1.850	1,06	1,05	1,04	1,34	1,34	1,51	1,47	1,47	1,56	1,94	Mort.
	468	♂	1.660	1,12	1,15	1,14	1,52	1,64	1,78	1,85	1,90	2,00	2,07	Mort.
	469	♂	1.570	1,14	1,14	1,12	1,50	2,23	2,62	2,72	—	—	—	Mort.
	470	♀	2.120	1,05	1,07	0,95	1,23	1,28	1,32	1,35	1,39	1,47	1,77	Mort.
0,33	471	♀	1.940	1,00	0,96	1,06	1,15	1,25	1,38	1,65	1,95	2,27	2,08	

Les phénomènes observés au sujet du calcium n'ont rien de surprenant en eux-mêmes : ils cadrent avec des faits déjà connus : certains traitements de la morphinomanie s'effectuent par apport d'ions Ca++. Amsler, cité par Gellhorn [76], a montré que la privation de morphine crée chez les toxicomanes une espèce de « faim » de calcium en rapport avec les changements du contenu des tissus en cet élément. Le calcium doit augmenter les propriétés physiologiques de la morphine, et, par suite, abaisser le pouvoir anagotoxique des eaux à son égard.

On ne comprend guère comment pourraient s'expliquer les actions inverses du calcium et du potassium dans le cadre de la théorie de Perrin et Cuénot. La seule réaction concevable aboutirait dans les deux cas à la précipitation de la base alcaloïdique; on ne pourrait donc expliquer leur antagonisme. De plus, une telle transformation aurait pour effet de rendre la base libérée soluble dans les lipides et de faciliter ainsi son passage dans la cellule. Nous serions de la sorte ramenés à la théorie de Billard [20], pour qui l'ago- et l'anagotoxie s'expliqueraient par la pénétration cellulaire rendue plus ou moins facile par les modifications que provoqueraient les éléments de l'eau minérale dans la phase lipoïdique limite des cellules, telle que l'a définie la théorie de Meyer-Overton.

Gros [81], ayant constaté que l'alcalinisation des sels d'alca-

loïdes augmente leur valeur anesthésique, avait préconisé dès 1910 d'utiliser des sels d'acides faibles, en particulier les bicarbonates, qu'il préparait par simple mélange du chlorhydrate de la base avec un bicarbonate alcalin. Il admettait que dans l'action du sel d'alcaloïde sur la cellule vivante, seule peut agir la base alcaloïdique libérée par hydrolyse; ses conclusions étaient en accord avec la théorie de Meyer-Overton, d'après laquelle la base libérée, soluble dans les lipoïdes, peut seule se dissoudre dans la couche limitante de la cellule et, par suite, produire une action réelle. Il serait facile d'expliquer de la sorte le pouvoir agotoxique des eaux de Vichy, si une eau comme l'Hydroxydase, qui possède une teneur très voisine en ions $Na+$ et $CO_3H—$, n'avait présenté une action inverse. De plus, les travaux de Régnier ont conduit à une conception nouvelle : l'acide n'a pas pour simple fonction de solubiliser l'alcaloïde dans l'eau et de permettre une plus ou moins grande hydrolyse du sel; il permet, selon sa qualité, le passage plus ou moins facile de l'alcaloïde dans la cellule : sans être actif lui-même, il intervient de façon prépondérante dans l'activité du sel. C'est ainsi que, en collaboration avec Mlle Lambin [124] et Quevauviller [125], Régnier a montré que le citrate de morphine est moins actif que le chlorhydrate, tandis que le phénylpropianate l'est davantage. Les échelles d'activité des divers sels sont différentes de celles de leur degré d'hydrolyse ou de leur liposolubilité; elles seraient en rapport inverse de leur pouvoir de floculation des albumines. Il ne saurait donc plus être question d'une libération nécessaire de la base morphine pour obtenir sa pénétration cellulaire.

Nous avons constaté également que le calcium est doué d'un pouvoir activant sur le toxique. Ce fait est en désaccord avec la théorie de Billard [20], pour qui l'ion $Ca++$ donne avec les lipoïdes des combinaisons empêchant la solubilisation du toxique. Mais la théorie lipoïdique de Meyer-Overton a, depuis la mort de Billard, perdu une partie de son crédit : on considère que la liposolubilité n'entre plus seule en jeu dans les phénomènes d'absorption cellulaire; l'adsorption des substances jouerait un rôle primordial. De plus, la phase limitante de la cellule n'est plus considérée comme formée uniquement de lipoïdes : il est probable que lipoïdes et protéides sont intimement mêlés, sinon combinés. Or, d'après Gellhorn [76], le point iso-électrique de la membrane serait déplacé vers l'acidité par le calcium, vers l'alcalinité par le potassium : on pourrait trouver là les raisons d'une adsorption chi-

mique qui expliquerait la fixation plus rapide ou plus lente du sel de morphine et, par suite, les différences provoquées dans son action physiologique.

En résumé, sans vouloir nier la possibilité dans certains cas d'un antidotisme certain (comme serait, par exemple, celui des eaux sulfurées vis-à-vis des sels de mercure), nous pensons que, vis-à-vis de la morphine, les eaux minérales agissent par :

— modification des charges électriques de la membrane cellulaire, par suite de la présence du radon;

— excitation d'une fonction de l'organisme capable de transformer le poison en un produit peu ou pas toxique, grâce à la présence d'éléments à l'état de traces, comme le cuivre;

— action sur les constituants de la phase limitante cellulaire par le calcium et le potassium, cette action ayant pour effet de modifier les conditions d'absorption du toxique.

Ces considérations, valables pour la morphine, pourraient, sous cette forme, être étendues à l'action sur tous les toxiques, sans en inférer pour cela que chacun des éléments constitutifs de l'eau minérale ait toujours un pouvoir identique ou que les divers processus entrent en jeu tous à la fois.

Devant une telle complexité, bien que « *les propriétés antitoxiques semblent*, pour Vendryès [143], *en relation avec leurs propriétés physico-chimiques* », nous nous garderons de nous ranger parmi ces « *esprits trop enclins à la simplification* », qui, au dire de M. le Doyen Fabre [69], veulent assimiler les eaux minérales à de simples solutions d'électrolytes. Le cas d'une eau oligométallique, comme celle de Dax, montre, comme l'ont fait remarquer Santenoise et ses collaborateurs [130], qu'il n'y a pas parallélisme absolu entre la minéralisation d'une eau et son action sur l'organisme. L'eau minérale reste pour nous un complexe possédant, suivant l'expression de M. le Professeur Creyx [35], quelque chose de mystérieux qui empêche toute superposition rigoureuse chimico-physiologique. Ainsi que l'écrivait Moureu [130] : « *L'eau minérale est une drogue compliquée, une véritable thériaque, impossible à reproduire artificiellement dans son intégralité, comme l'opium, la digitale, la belladone, ou, mieux, le parfum d'une fleur.* »

CONCLUSIONS

Dans cette étude sur l'action des eaux minérales vis-à-vis de la toxicité du chlorhydrate de morphine chez le lapin, nous avons observé que :

I. — Toutes les eaux minérales étudiées possèdent une action soit accélératrice, soit retardatrice;

II. — Le pH des eaux et leur minéralisation totale semblent être sans influence sur lui;

III. — Ce pouvoir est la résultante de l'action des divers constituants de l'eau :

a) le radon joue un rôle protecteur, mais son action n'est pas en relation directe avec sa concentration;

b) les éléments contenus dans les eaux sous forme de faibles traces non dosables jouent un rôle actif dans le processus;

c) parmi les électrolytes dosables :

— les ions Ca++ et K+ sont antagonistes; le premier active la toxicité de l'alcaloïde, le second la ralentit;

— l'arsenic, à l'état de faibles traces, et le magnésium paraissent dépourvus d'influence.

IV. — Pour nous, le mécanisme d'action de ces éléments consisterait de façon générale dans :

a) un simple antidotisme;

b) une excitation des fonctions d'oxydation de l'organisme qui transformerait le poison en un produit moins toxique;

c) une modification de la perméabilité cellulaire, soit physique (radon), soit chimique (K et Ca) capable de gêner ou d'accélérer la pénétration cellulaire de l'alcaloïde.

Dans le cas de la morphine, seules ces deux dernières modalités seraient à envisager.

BIBLIOGRAPHIE

1. Armand (J.) et Lescœur (L.). — Recherches sur la floculation des eaux bicarbonatées. *C. R. du XIV^e^ Congrès internat. d'Hydr. Clim., Géol. méd.*, Toulouse, 4-8 oct. 1933. Expansion scientifique française, édit., Paris, 1934.
2. Ardouin. — Influence des cures thermales de Vichy sur l'état chimique du sang. *Gaz. hebd. Sc. méd. de Bordeaux*, 1927, **48**, 290.
3. Aubertot (V.). — Phylaxie de certaines eaux minérales; action des savons. Essai sur la picrotoxine sur le vairon. *Ann. de la Soc. d'Hydr. et Clim. méd. de Paris*, 1931, **72**, 355.
4. Barthe (L.). — Analyses chimiques des eaux du Petit Geyser, du Grand Geyser et du forage du Splendid de la Société immobilière et fermière de Dax. *Bull. des trav. de la Soc. de Pharm. de Bordeaux*, 1931, **69**, 81.
5. Baspeyras (J.). — Etude sur le pouvoir anagotoxique de l'eau hyperthermale de Dax. Thèse doct. Pharm., Bordeaux, 1946.
6. Billard (G.). — Action du suc d'autolyse de foie de porc, du venin de cobra et du curare sur la toxine tétanique. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1911, **70**, 189, et 1911, **70**, 274.
7. — Pouvoir anagotoxique du sulfate de spartéine sur le venin de vipère d'Auvergne « vipera aspis ». *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1926, **94**, 650.
8. — Pouvoir anagotoxique des eaux de La Bourboule et du Mont-Dore sur le sulfate de spartéine. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1926, **94**, 982.
9. — Pouvoir anagotoxique des eaux de Châtel-Guyon sur le venin de vipère « vipera aspis ». *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1926, **94**, 1140.
10. — Pouvoir anagotoxique *in vitro* des eaux minérales d'Auvergne sur la toxine tétanique. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1926, **94**, 1236.
11. — Les propriétés biologiques des eaux thermales du Centre. *Presse therm. et clim.*, 1926, **67**, 436.
12. — Pouvoir anagotoxique *in vivo* et *in vitro* des eaux de Saint-Nectaire sur la toxine diphtérique. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1926, **95**, 74.

13. Billard (G.). — Immunisation non spécifique de certaines neurotoxines entre elles. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1926, **95**, 546.

14. — Pouvoir anagotoxique des eaux minérales d'Auvergne sur les venins et les toxines. *Centre méd.*, 1926, **32**, 176.

15. — Pouvoir anagotoxique de quelques eaux minérales d'Auvergne sur quelques neurotoxines. *Presse méd.*, 1927, **35**, 113.

16. — Immunisation non spécifique du cobaye par certaines neurotoxines contre d'autres neurotoxines. Hiérarchie des neurotoxines. *Journ. de physiol. et pathol. gén.*, 1927, **25**, 51.

17. — Phylaxie non spécifique. Phylaxie par certaines eaux minérales. *Progrès méd.*, 1927, 731.

18. — Phylaxie non spécifique et immunité spécifique. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1927, **96**, 503.

19. — La phylaxie. *Journ. de physiol. et pathol. gén.*, 1928, **26**, 43.

20. — La phylaxie. Collection franco-britannique des sciences médicales et biologiques, 94 p., G. Doin et Cie, édit., Paris, 1931.

21. Billard (G.) et Courtial. — Pouvoir anagotoxique *in vivo* de l'eau de La Bourboule sur la toxine tétanique. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1926, **95**, 13.

22. Blanquet (L.). — Les oxydases dans les eaux minérales. *Ann. de l'Inst. d'Hydr. de Clermont-Ferrand. Centre méd.*, 1934, **40**, 8.

23. — Floculation des eaux minérales. *Ann. de l'Inst. d'Hydr. de Clermont-Ferrand. Centre méd.*, 1939, **45**, 33.

24. Blanquet (L.) et Armand (J.). — La réaction de la benzidine dans les eaux minérales et ses relations avec la floculation. *Ann. de l'Inst. d'Hydr. de Clermont-Ferrand. Centre méd.*, 1934, **40**, 49.

25. — Des eaux bicarbonatées ferrugineuses d'Auvergne. Les sources Bernadie. *Ann. de la Soc. d'Hydr. et Clim. méd. de Paris*, 1936, **77**, 156.

26. Blanquet (L.), Armand (J.), Davoust (J.) et Régnier (M.-T.). — Contribution à l'étude de la floculation des eaux minérales. *Ann. de l'Inst. d'Hydr. et Clim.*, 1935, **10**, 186.

27. Blanquet (L.), Dodel (P.) et Dastugue (G.). — Eaux minérales floculées et non floculées. Modifications de leurs propriétés physiologiques : floculation et imbibition, survie d'êtres vivants et d'organes isolés. *Ann. de la Soc. d'Hydr. et Clim. méd. de Paris*, 1938, **79**, 271.

28. Blanquet (P.). — Contribution à l'étude de la conductivité des solutions salines renfermant plusieurs ions. Application aux eaux minérales. Thèse doct. Sciences, Strasbourg, 1946.

29. Botschkareff et Grigorieff. — Blutzuckergehalt normaler und zur Eichung des insulins benutzer Kaninchen. *Biochem. Zeitschrift*, 1929, **215**, 493.

30. Brugne (J.). — Contribution à l'étude physico-chimique, biologique et bactériologique des eaux sulfureuses de Luchon et de Barèges. Thèse doct. Pharm., Toulouse, 1947.

31. Charmaison (P.). — Eaux minérales ferrugineuses de Bernadie. Thèse doct. Pharm., Strasbourg, 1941.

32. Clogne (R.). — Premiers résultats de notre expérimentation sur les faits anagotoxiques des eaux du Mont-Dore (source Madeleine). *Ann. de la Soc. d'Hydr. et Clim. méd. de Paris*, 1933, **74**, 189.

33. *Codex medicamentarius Gallicus*, 2 vol., 1.888 p., Oberthur, impr., Rennes, 1937.

34. Creyx (M.). — Eaux minérales et test cutané d'hydrophilie chez le lapin normal. *C. R. du XIV^e Congrès internat. d'Hydr., Clim. et Géol. méd.*, Toulouse, 4-8 oct. 1933. Expansion scientifique française, édit., Paris, 1934, 594 p.

35. — La cure hydrominérale. *Conférences du lundi*. Public. de l'Univ. de Bordeaux, 1946, **7**, 69.

36. Creyx (M.) et Cazaux (P.). — Morphine et glycémie chez le lapin. *Bull. des trav. de la Soc. de Pharm. de Bordeaux*, 1941, **79**, 111.

37. — Injection sous-cutanée d'eau de Vichy Grande-Grille et glycémie chez le lapin normal. *Bull. des trav. de la Soc. de Pharm. de Bordeaux*, 1941, **79**, 158.

38. — Pouvoir agotoxique de l'eau de Vichy vis-à-vis de la morphine chez le lapin. *Ann. de l'Inst. d'Hydr. et Clim.*, 1941, **13**, 142.

39. — Pouvoir agotoxique d'une eau minérale. Eau de Vichy et morphine chez le lapin. *Journ. de Méd. de Bordeaux*, 1942, **119**, 470.

40. — A propos du pouvoir agotoxique de l'eau de Vichy vis-à-vis de la morphine chez le lapin. Comparaison avec l'eau distillée. *Bull. des trav. de la Soc. de Pharm. de Bordeaux*, 1942, **80**, 108.

41. — A propos du pouvoir agotoxique de l'eau de Vichy vis-à-vis de la morphine chez le lapin. Comparaison avec le sérum physiologique. *Bull. des trav. de la Soc. de Pharm. de Bordeaux*, 1943, **81**, 7.

42. Creyx (M.), Cazaux (P.) et Baspeyras (J.). — Pouvoir anagotoxique de l'eau de Dax vis-à-vis de la morphine chez le lapin. *Bull. des trav. de la Soc. de Pharm. de Bordeaux*, 1946, **84**, 50.

43. — Variations du pouvoir anagotoxique de l'eau hyperthermale de Dax en fonction de son vieillissement. *Bull. des trav de la Soc. de Pharm. de Bordeaux*, 1946, **84**, 107.

44. Creyx (M.), Cazaux (P.) et Baspeyras (J.). — Glycémie chez le lapin gris commun et chez le lapin albinos. *Bull. des trav. de la Soc. de Pharm. de Bordeaux*, 1947, **85**, 11.

45. Creyx (M.), Cazaux (P.), Baspeyras (J.) et Delmas-Marsalet (P.). — Pouvoir anagotoxique de l'eau hyperthermale de Dax chez le lapin intoxiqué par la morphine. *Ann. de l'Inst. d'Hydr. et Clim.*, 1946, **17**, 101.

46. Creyx (M.) et Lassalle-Saint-Jean (V.). — Intoxication aiguë par le chlorhydrate de morphine chez le lapin normal. Recherche de la dose mortelle correspondant à l'injection du produit par différentes voies. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1934, **117**, 372.

47. Curie (M^me^ P.). — Radioactivité, 2 vol., 558 p., Hermann et C^ie^, édit., Paris, 1935.

48. Daniel (P.). — Colloïdes et eaux minérales. Thèse doct. Méd., Paris, 1910.

49. Dastugue (G.). — Contribution expérimentale à l'étude pharmacodynamique des eaux minérales. Eaux minérales et diastases. Thèse doct. Pharm., Toulouse, 1934.

50. Dastugue (G.) et Godonnèche (J.). — Eaux minérales floculées et non floculées. Modifications de leurs propriétés physiologiques : floculation et pouvoir protecteur. *Ann. de la Soc. d'Hydr. et Clim. méd. de Paris*, 1938, **79**, 425.

51. Davoust (J.). — Quelques recherches sur la floculation des eaux minérales bicarbonatées ferrugineuses. Thèse doct. Pharm., Toulouse, 1937.

52. Dawood (M.). — Etude de la floculation des eaux minérales de Royat. Thèse doct. Pharm., Strasbourg, 1940.

53. *Dax, station thermale*. S. I. F. E. D. Risacher, impr., Paris, s. d., 13 p.

54. Dechambre (E.). — Suc d'autolyse de foie de porc. Etudes physiologiques, applications thérapeutiques. Thèse doct. Méd., Toulouse, 1910-1911.

55. Delépine (M.) et Léonardon (M.). — L'arsenic dans les eaux minérales. *Ann. de l'Inst. d'Hydr. et Clim.*, 1925, **3**, 1.

56. Delfour (H.). — Contribution à l'étude physico-chimique des eaux thermo-minérales de Dax et de leurs variations en fonction des crues de l'Adour. Thèse doct. Pharm., Bordeaux, 1937.

57. Denigès (G.). — Nouvelle réaction de la morphine. *Bull. des trav. de la Soc. de Pharm. de Bordeaux*, 1910, **50**, 465.

58. Denigès (G.), Chelle (L.) et Labat (A.). — Précis de chimie analytique, 2 vol., 1.616 p. Maloine, édit., Paris, 1931.

59. Desgrez (A.), Rathery (F.) et Lescœur (L.). — Contribution à l'étude de la cure de Vichy. *Ann. de l'Inst. d'Hydr. et Clim.*, 1932, **7**, 1.

60. Desgrez (C.). — De l'influence de certaines eaux minérales sur la localisation et l'élimination de substances toxiques déterminées. Thèse doct. Pharm., Paris, 1930.

61. Dodel (P.). — Données expérimentales relatives aux phénomènes de phylaxie. Thèse doct. Sciences, Lyon, 1929.

62. — Action de la roche du Puy-de-Dôme et de quelques roches éruptives sur la résistance du cobaye à la spartéine et à la strychnine. *Ann. de la Soc. d'Hydr. et Clim. méd. de Paris*, 1933, **74**, 180.

63. Dodel (P.) et Dastugue (G.). — Eaux minérales floculées et non floculées. Modifications de leurs propriétés physiologiques : floculation et pouvoir zymosthénique. *Ann. de la Soc. d'Hydr. et Clim. méd. de Paris*, 1938, **79**, 327.

64. Dodel (P.) et Godonnèche (J.). — Pouvoir phylactique, anagotoxique et antianaphylactique de l'eau de Fenestre de La Bourboule. *Centre méd.*, 1932, **38**, 136.

65. Dorvault. — L'Officine ou Répertoire général de pharmacie pratique, 2.364 p. Vigot frères, édit., Paris, 1933.

66. Duhot (E.) et Cuvelier (L.). — Action de certaines eaux minérales sur l'épreuve d'hyperglycémie provoquée expérimentale. *Bull. Acad. Méd.*, 1934, **112**, 96.

67. Duhot (E.) et Fontan (M.). — Choc histaminique et eau de Vittel. *Ann. de l'Inst. d'Hydr. et Clim.*, 1944, **16**, 181.

68. Duhot (E.), Paris (J.) et Fontan (M.). — Recherches sur la toxicité du bichlorhydrate d'histamine pour le cobaye et sur la protection par les eaux de Contréxeville Pavillon. *Ann. de l'Inst. d'Hydr. et Clim.*, 1944, **16**, 90.

69. Fabre (R.). — Le pharmacien français. La revue *Hommes et Mondes*, 1947, **4**, 298.

70. Fenayrol (J.). — Floculation de l'eau bicarbonatée ferrugineuse de Bernadie. Thèse doct. Pharm., Strasbourg, 1944.

71. Ferreyrolles (P.). — La phylaxie par les eaux minérales (action phylactique des eaux de La Bourboule vis-à-vis des neurotoxines). *Ann. de la Soc. d'Hydr. et Clim. méd. de Paris*, 1930, **71**, 352.

72. Ferreyrolles (P.), Monod (G.) et Boucomont (R.). — La phylaxie (pouvoir phylactique des eaux minérales françaises). Rapport présenté à la séance solennelle de la Société d'Hydrologie et Climatologie médicale de Paris, 23 mars 1931.

73. Foucaud (J.) et Chamagne. — Recherches physico-chimiques sur les eaux minérales de Châtel-Guyon. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1907, **62**, 465.

74. Foucaud (J.) et Salignat (L.). — Colloïdes et eaux minérales. *Ann. de la Soc. d'Hydr. et Clim. méd. de Paris*, 1913, **58**, 229.

75. Garrigou (F.). — Etat colloïdal des métaux dans les eaux minérales. Oxydases naturelles. Leur action thérapeutique. *C. R. de l'Acad. des Sc.*, 1904, **138**, 1067.

76. Gellhorn (E.) et Régnier (J.). — La perméabilité en physiologie et en pathologie générale. Masson, édit., Paris, 1936, 928 p.

77. Glénard (R.). — Sur les propriétés physico-chimiques des eaux de Vichy (pouvoir catalytique). Thèse doct. Méd., Paris, 1911.

78. — L'évolution des eaux alcalines au rayonnement diffusé de Tyndall. *Ann. de l'Inst. d'Hydr. et Clim.*, 1938, **12**, 46.

79. Glénard (R.), Glénard (Raym.) et Tassitchev. — Pouvoir catalytique des eaux alcalines à l'émergence. *Presse therm.*, 1939, **80**, 321.

80. Golse (J.). — Etude de quelques méthodes très sensibles de dosage de cuivre. Applications microchimiques à différents milieux. Thèse doct. Sciences, Bordeaux, 1933.

81. Gros (O.). — Ueber Narkotika und Lokalanaesthetika. *Arch. f. exp. P. u. P.*, 1910, **62**, 380; 1910, **63**, 80.

82. Guinard (M.-L.). — Etude de pharmacodynamie comparée sur les modifications de la pression artérielle pendant la morphinisation. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1895, **48**, 551.

83. Henrijean (E.) et Kopaczewski (W.). — Les colloïdes et les eaux minérales. *C. R. Acad. Sc.*, 1924, **179**, 909.

84. Honighaus (L.). — De l'action de quelques hypnotiques sur le sucre et l'acide sanguins. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.*, 1932, **168**, 561.

85. *Institut d'Hydrologie.* — Analyse des eaux thermales de Vichy. *Ann. de l'Inst. d'Hydr. et Clim.*, 1925, **3**, 157.

86. — Analyse des eaux minérales de Royat. *Ann. de l'Inst. d'Hydr. et Clim.*, 1939, **12**, 241.

87. Iscovesco (H.). — La présence de colloïdes dans les eaux de boisson de Paris et dans les eaux thermales. *Presse méd.*, 1906, **14**, 493.

88. Jacquot (E.) et Willm. — Les eaux minérales de la France. Baudry, édit., Paris, 1894, 602 p.

89. Labat (J.-A.). — Aide-mémoire du cours de toxicologie professé à la Faculté de Médecine et Pharmacie de Bordeaux. Lahitte, dactylo, Bordeaux, 1947, 227 p.

90. Launoy (L.). — Notions de pharmacodynamie. Baillière et fils, édit., Paris, 1935, 295 p.

91. Launoy (L.) et Nicolle (P.). — Etats apnéiques graves provoqués par la morphine chez le lapin en narcose. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1930, **104**, 1238.

92. Laville (J.). — Modifications des propriétés phylactiques des eaux minérales par les savons, et réciproquement de celles des savons par les eaux minérales. Thèse doct. Pharm., Toulouse, 1929.

93. Leullier (A.), Velluz (L.) et Griffon (H.). — Sur le microdosage du potassium sous forme de cobaltinitrite. *Bull. de la Soc. de Chim. biol.*, 1928, **10**, 891.

94. Lévy (J.). — Sur l'accoutumance expérimentale à quelques poisons. *Bull. de la Soc. de Chim. biol.*, 1934, **16**, 654.

95. Loeper (M.) et Mougeot (A.). — La liposélection des cations, méthode nouvelle en hydrologie expérimentale. *C. R. Acad. des Sc.*, 1932, **194**, 575.

96. Loeper (M.), Mougeot (A.), Aubertot (V.) et de Brisson de La Roche. — Le pouvoir zymosthénique des eaux minérales après les lipiprécipitations. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1932, **110**, 778.

97. Marenzi (H.). — Action de la morphine sur la glycémie et le pH du sang des chiens normaux ou dont les nerfs sympathiques ont été sectionnés. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1926, **95**, 1171.

98. Mathieu de Fossey (A.) et Rouzaud (J.-J.). — Etude de la glycémie au cours des cures alcalines. *Ann. de la Soc. d'Hydr. et Clim. méd. de Paris*, 1931, **72**, 252.

99. Meyer (H.). — Zur Theorie der Alkoholnarkose. *Arch. f. exp. Path.*, 1899, **42**, 109.

100. Mougeot (A.) et Aubertot (V.). — Sur le pouvoir phylactique des eaux minérales: essais avec la picrotoxine sur le vairon. *Bull. de l'Acad. de Méd.*, 1931, **105**, 355.

101. — Action des savons sur le pouvoir phylactique des eaux minérales: expériences sur la picrotoxine et le vairon. *Bull. de l'Acad. de Méd.*, 1931, **105**, 643.

102. — Pouvoir phylactique des eaux minérales d'Auvergne vis-à-vis de l'aconitine chez le cobaye et le rat; sa disparition après le traitement des eaux efficaces par les acides gras. *Bull. de l'Acad. de Méd.*, 1932, **107**, 471.

103. Noblia (P.). — Etudes sur la phylaxie. Thèse doct. Méd., Bordeaux, 1931.

104. Overton. — Studien über die Narkose. Iéna, 1901.

105. Perrin (M.) et Cuénot (A.). — Recherche sur le pouvoir anagotoxique des eaux de Bussang vis-à-vis du sulfate de spartéine. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1929, **102**, 855.

106. — Essais d'interprétation du pouvoir anagotoxique des eaux de Bussang vis-à-vis du sulfate de spartéine. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1929, **102**, 857.

107. — Contribution à l'étude du pouvoir anagotoxique des eaux minérales. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1929, **102**, 1035.

108. — Essais de quelques sels anagotoxiques. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1929, **102**, 1038.

109. — Les sels anagotoxiques modificateurs chimiques des toxiques. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1930, **103**, 609.

110. — Pouvoir anagotoxique des eaux minérales et chimiothérapie. *Presse méd.*, 1930, **38**, 633.

111. Perrin (M.) et Cuénot (A.). — Nature des sels antagonistes de la toxine tétanique contenus dans l'eau de La Bourboule (source Choussy). *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1931, **106**, 202.

112. — Contribution à l'étude du pouvoir anagotoxique et de la phylaxie. Premier mémoire : le pouvoir anagotoxique. *Journ de physiol. et de pathol. gén.*, 1931, **29**, 478.

113. — Contribution à l'étude du pouvoir anagotoxique et de la phylaxie. Deuxième mémoire : la phylaxie. *Journ. de physiol. et de pathol. gén.*, 1931, **29**, 717.

114. — Contribution à l'étude du pouvoir anagotoxique et de la phylaxie. Troisième mémoire : la métathèse; ses rapports avec la phylaxie. *Journ. de physiol. et de pathol. gén.*, 1932, **30**, 87.

115. — Anagotoxie et eaux minérales. *Presse therm. et clim.*, 1932, **73**, 73.

116. — La phylaxie de Billard et les propriétés biologiques connexes des eaux minérales. *C. R. du XIV^e Congrès internat. d'Hydr., Clim. et Géol. méd.*, Toulouse, 4-8 oct. 1933. Expansion scientifique française, édit., Paris, 1934, 594 p.

117. Picard (P.) et Rabatel. — Action des sels de morphine sur le cœur. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1878, **30**, 145.

118. Piery (M.) et Milhaud (M.). — Les eaux minérales radioactives. Doin. édit., Paris, 1924, 456 p.

119. Pouchet. — Rapport concernant la source « Puits du Splendid » à Dax (Landes). *C. R. de l'Acad. de Méd.*, séance du 24 déc. 1935

120. Puech (A.) et Roche (J.). — Propriétés agotoxiques de quelques eaux minérales vis-à-vis du novarsénobenzol. *Ann. de la Soc. d'Hydr.* et *Clim. méd. de Paris*, 1937, **78**, 267.

121. — Pouvoir phylactique de quelques eaux minérales vis-à-vis du novarsénobenzol. *Ann. de la Soc. d'Hydr. et Clim. méd. de Paris*, 1937, **78**, 278.

122. Rangier (R.) et Glaume. — Action de l'eau de Vichy (source Hôpital) sur la destruction et l'élimination de la quinine. *Ann. de l'Inst. d'Hydr. et Clim.*, 1936, **11**, 65.

123. Rathery (F.), Lescœur (L.), Traverse (P.-M. de) et Monnery. — Le métabolisme des glucides et les variations de l'équilibre acido-basique chez les diabétiques au cours de la cure de Vichy. *Ann. de l'Inst. d'Hydr. et Clim.*, 1935, **10**, 298.

124. Régnier (J.) et Lambin (S.). — De l'influence de l'acide combiné à la morphine sur l'ampleur et la rapidité de l'élimination urinaire de cet alcaloïde. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1938, **127**, 294.

125. Régnier (J.) et Quevauviller (A.). — Des actions exercées sur le nerf, en milieu privé d'électrolytes, par le citrate de la base novocaïne et le citrate de morphine. Comportement qualitatif différent selon les concentrations. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1937, **125**, 627.

126. — De l'influence de la nature de l'acide sur l'action qu'exercent sur le nerf moteur différents sels de la base novocaïne et de morphine; comportement qualitatif différent suivant les concentrations. *C. R. Acad. Sc.*, 1937, **205**, 251.

127. Roche (J.). — Contribution à l'étude du pouvoir agotoxique et phylactique de quelques eaux minérales, et notamment des eaux de Vichy. Thèse doct. Méd., Montpellier, 1937.

128. Romeuf. — Phylaxie : anagotoxie des eaux minérales. *Concours méd.*, 1930, **52**, 1745.

129. Rouzaud (J.). — Traitement hydrominéral des hyperglycémies, *Presse therm. et clim.*, 1929, **70**, 21.

130. Santenoise (D.), Merklen (L.), Franck (C.), Vidacovitch (M.) et Grandpierre (R.). — Etude physiologique de l'action des eaux minérales. I. Problème du mode d'action des eaux minérales. *Ann. de l'Inst. d'Hydr. et Clim.*, 1945, **16**, 121.

131. — Etude physiologique de l'action des eaux minérales. II. Démonstration expérimentale de l'action des eaux minérales sur l'organisme. *Ann. de l'Inst. d'Hydr. et Clim.*, 1945, **16**, 193.

132. Simenauer (E.) et Pulfer (H.). — Zur Klinik und Pharmakologie des Dilaudis. *Deuts. med. Wochenschr.*, 1929, **59**, 147.

133. Simon (E.). — Contribution expérimentale à l'étude physique, chimique et bactériologique de l'eau minérale du Breuil (source Marie-Christine). Thèse doct. Pharm., Strasbourg, 1947.

134. Stewart (G.-M.) et Rogoff (J.-M.). — Morphine hyperglycémia and the Adrenals. *The amer. Journ. of Physiol.*, 1922, **62**, 93.

135. Thomas (P.). — Manuel de biochimie. Masson, édit., Paris, 1936, 978 p.

136. Tixier (L.). — Etude analytique, géologique et physico-chimique de l'eau minérale de Le Breuil-sur-Couze. Thèse doct. Pharm., Toulouse, 1906.

137. Trinquier. — Etude de l'hypoglycémie produite par l'insuline administrée par voies diverses chez le chien normal à l'état de veille ou anesthésié au chloralose ainsi que chez le chien néphrectomisé ou urétérotomisé. Thèse doct. Méd., Bordeaux, 1932.

138. Uzan (L.) et Spezzafumo (Cl.). — Pouvoir phylactique des eaux de Korbous. *La Tunisie méd.*, 1934, **28**, 449.

139. — Contribution à l'étude de l'agent phylactique contre la sparteine. *La Tunisie méd.*, 1934, **28**, 459.

140. Uzan (L.) et Spezzafumo (Cl.). — Influence de la température sur la phylaxie. *La Tunisie méd.*, 1934, **28**, 463.

141. Van Beneden (G.). — Recherches sur l'origine et la genèse des eaux minérales de Spa et des Ardennes. Lesigne, impr., Bruxelles, 1947, 46 p.

142. Vauthey (M.). — Epreuves d'hyperglycémie provoquée et eau de Vichy. Variations du coefficient glycémique horaire sous l'influence de l'eau de Vichy Hôpital. *Ann. de la Soc. d'Hydr. et Clim. méd. de Paris*, 1931, **73**, 61.

143. Vendryès (P.). — Crénothérapie et physicochimie. *Centre méd.*, oct. 1946.

144. Verdeau (G.). — Les hyperglycémies sans glycosurie chez les malades non diabétiques observés à Vichy. Thèse doct. Méd., Bordeaux, 1928.

145. Villaret (M.), Justin-Besançon (L.) et Kohler (D.). — Recherches sur les effets physiologiques de quelques eaux minérales floculées et non floculées. *Paris méd.*, 1937, **103**, 329.

146. Violle (P.-L.). — Du rôle des colloïdes dans le pouvoir anagotoxique des eaux minérales. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1928, **99**, 1723.

147. Violle (P.-L.) et Giberton (A.). — Du rôle des cristalloïdes dans le pouvoir anagotoxique des eaux minérales. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1928, **99**, 1938.

148. — Sur la neutralisation du pouvoir oligodynamique du cuivre par les solutions d'électrolytes. Applications aux eaux minérales. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1929, **100**, 190.

149. — Les eaux minérales milieux antitoxiques, rôle du calcium. *Presse méd.*, 1929, **37**, 943.

TABLE DES MATIERES

Pages

INTRODUCTION 5

AVANT-PROPOS. — **Agotoxie et anagotoxie des eaux minérales...** 7

Méthodes utilisées 13

CHAPITRE I. — **Morphine et glycémie chez le lapin** 16

CHAPITRE II. — **Le pouvoir agotoxique de l'eau de Vichy** 20

Vichy Grande-Grille 22

Comparaison avec l'eau distillée 27

Comparaison avec le sérum physiologique isotonique 27

Vichy-Célestins 31

Discussion des résultats 34

CHAPITRE III. — **Le pouvoir anagotoxique de l'eau hyperthermale de Dax** 36

Puits du Splendid 36

Effets du vieillissement de l'eau sur le pouvoir anagotoxique 40

Essais au griffon 42

Les variations du Splendid et le pouvoir aganotoxique 44

Dax Nèhe 46

CHAPITRE IV. — **Radioactivité et pouvoir anagotoxique** 47

Pouvoir anagotoxique du radon 48

Pouvoir anagotoxique de l'eau de Dax Splendid vieillie et radioactivée artificiellement 53

CHAPITRE V. — **Influence de la floculation sur le pouvoir anagotoxique. Etude de quelques eaux ferrugineuses** 57

Royat Eugénie 59

Bernadie Cerisier 62

Breuil Marie-Christine (Hydroxydase) 64

Pages

Spa : eaux ferrugineuses 66
Effets de la floculation et pouvoir anagotoxique 68

CHAPITRE VI. — **Discussion des résultats** 73
Facteurs déterminants du pouvoir anagotoxique 74
Intégration des résultats dans les théories concernant l'anagotoxie 76

CONCLUSIONS 80

BIBLIOGRAPHIE 81

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITION DONNÉE PAR LA FACULTÉ :

LA CHIMIE DES EAUX SOUTERRAINES

Vu et approuvé :

Le Doyen,

G. BRUS.

Vu, bon a imprimer :

Le Président,

L. GENEVOIS.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 22 juin 1948.

Le Recteur,

A. MARCHAUD.

Dépôt légal effectué en 1948 (3e trimestre).

24733. — Imprimeries Delmas, Bordeaux (31.0192). — 1948.